

# Studien zur Hämodynamik unter S-(+)-Ketamin versus Ketamin-Razemat

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Humanmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Stephan Quis

aus

Sulzbach an der Murr

Gießen

2000

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie

Klinik für:                   Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Leiter:                    Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. G. Hempelmann  
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter:   Priv.-Doz. Dr.med. Bernfried Zickmann

Gutachter:   Prof. Dr. med. Schranz

Tag der Disputation:       9.11.2000

Gewidmet meiner Ehefrau,  
Patricia

# Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungen	Seite 2
1.	Einleitung und Fragestellung	3
2.	Methodik	
2.1	Patienten	7
2.2	Studienvorbereitung, Prämedikation und	
2.3	Einleitung der Narkose	8
2.3	Untersuchungsablauf der Studie I: Die hämodynamischen Effekte einer Narkoseeinleitung mit Ketamin-Midazolam	9
2.4	Untersuchungsablauf der Studie II: Die hämodynamischen Effekte von Ketamin unter Fentanyl-Midazolam Basisnarkose	11
2.5	Untersuchungsablauf der Studie III: Die hämodynamischen Effekte von Ketamin während der extrakorporalen Zirkulation unter Fentanyl-Midazolam Basisnarkose	13
2.6	Meßgrößen und errechnete Parameter	15
2.7	Extrakorporale Zirkulation	21
2.8	Statistik	22
3.	Ergebnisse	23
3.1	Studie I	24
3.2	Studie II	37
3.3	Studie III	69
4.	Diskussion	73
5.	Zusammenfassung	91
6.	Literaturnachweis	93
7.	Tabellen	101
8.	Lebenslauf	110

## Abkürzungen

BE	Basenabweichung (mmol/l)	PAPm	pulmonal arterieller Mitteldruck (mmHg)
CI	Herzindex (l/m <sup>2</sup> /min)	PB	Barometerdruck (mmHg)
CO	Herzzeitvolumen (l/min)	PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck (mmHg)
CVP	zentralvenöser Druck (mmHg)	PEEP	positiver endexpiratorischer Druck (mmHg)
DAP	diastolischer arterieller Druck (mmHg)	pH	pH = -log[H <sup>+</sup> ]
EDV	enddiastolisches Ventrikelvolumen (ml)	PH <sub>2</sub> O	Wasserdampfdruck
EDVI	enddiastolischer Volumenindex (ml/m <sup>2</sup> )	PvO <sub>2</sub>	venöser Sauerstoffpartialdruck (mmHg)
ED50	Effektivdosis, die bei 50% eine Wirkung hervorruft	PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand (dyn·s·cm <sup>-5</sup> )
EF	Auswurfraction = 1-RF (%)	Qs/Qt	Rechts-links-Shunt (%)
EKG	Elektrokardiogramm	RF	Residualfraction =
EKZ	extrakorporale Zirkulation		ESV/EDV
ESV	endsystolisches Ventrikelvolumen (ml)	RVEF	rechtsventrikuläre Auswurfraction (%)
ESVI	endsystolischer Volumenindex (ml)	RVP	rechtsventrikulärer Druck (mmHg)
FiO <sub>2</sub>	Sauerstoffanteil im inspiratorischen Narkosegas	RVPdia	diastolischer rechtsventrikulärer Druck (mmHg)
FRT	fast response thermistor (Thermodilutionskatheter mit kurzer Ansprechzeit im Bereich 50-100 ms)	RVPsys	systolischer rechtsventrikulärer Druck (mmHg)
GABA	Gamma-amino-buttersäure	RVSWI	rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex (p·min·m <sup>-2</sup> )
HCO <sub>3</sub>	Standard Bicarbonat (mmol)	SAP	systolischer arterieller Druck (mmHg)
HF	Herzfrequenz (1/min)	SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung (%)
KG	Körpergewicht (kg)	sd	Standardabweichung
KOF	Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	SMW	Standardabweichung des Mittelwertes
LD50	Letaldosis, die bei 50% eintritt	SvO <sub>2</sub>	venöse Sauerstoffsättigung (%)
<u>LD50</u>	therapeutischer Index	SV	Schlagvolumen (ml)
ED50		SVI	Schlagvolumenindex (ml·m <sup>-2</sup> )
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck (mmHg)	TSR	systemischer Gefäßwiderstand (dyn·s·cm <sup>-5</sup> )
LVP	linksventrikulärer systolischer Druck (mmHg)	x	Mittelwert
LVSWI	linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (p·min·m <sup>-2</sup> )	ZEEP	zeroendexpiratorischer Druck
NYHA	New York Heart Association		
MAP	mittlerer arterieller Druck (mmHg)		
MED	Median		
PaCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck (mmHg)		
PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck (mmHg)		
PAO <sub>2</sub>	alveolärer Sauerstoffpartialdruck (mmHg)		
PAP	pulmonal arterieller Druck (mmHg)		

## **1. Einleitung und Fragestellung**

Ketamin ist ein intravenös und intramuskulär injizierbares Allgemeinanästhetikum mit spezifischen anästhetischen und analgetischen Eigenschaften, das seit mehr als 30 Jahren synthetisiert und seit 1969 in der Bundesrepublik Deutschland klinisch eingesetzt wird. Für die pharmakologische Eigenschaft wurde der Begriff der dissoziativen Anästhesie geprägt, welcher als funktionelle Entkopplung zwischen thalamoneocortikalem und limbischem System beschrieben werden kann [24]. Die dissoziative Anästhesie kann auch als Verlust der sensorischen Perzeption und des Bewußtseins ohne Schlaf, als eine Entkopplung des Individuums von der Umgebung, verstanden werden. Die Substanz besitzt eine hohe therapeutische Breite [39,60,61], in subanästhetischen Dosierungen besitzt sie ausgeprägte analgetische Eigenschaften, die für Langzeitanalgesierungen wie z.B. bei polytraumatisierten oder Verbrennungspatienten Verwendung findet [13].

Die im Handel befindlichen Ketamin-Zubereitungen stellen ein Razemat dar. Seit ca. 2 Jahren steht zusätzlich das rechtsdrehende Isomer S-(+)-Ketamin zur Verfügung. Das Ketamin-Razemat besteht zu gleichen Teilen aus einem links- und rechtsdrehendem Isomer und ist somit optisch inaktiv. Die Isomere besitzen unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften. So zeigte das rechtsdrehende S-(+)-Ketamin eine gegenüber dem Razemat doppelt und gegenüber dem linksdrehendem R-(-)-Ketamin dreifach höhere analgetische und anästhetische Potenz [71]. Aus vorliegenden Veröffentlichungen zur Pharmakologie, Toxikologie und Human-Pharmakologie ergeben sich außerdem Hinweise, daß die Inzidenz unerwünschter Begleiterscheinungen bei der Anwendung des S-(+)-Ketamin geringer ausgeprägt sind [2,21,25].

Bei der Einführung von Ketamin als Razemat bestand die Hoffnung, ein Monoanästhetikum zu besitzen, das in vielen Punkten einer Idealsubstanz nahe kommt. Es folgte schnell die Ernüchterung. Ketamin hat bei der Anwendung als Monosubstanz eine hohe Inzidenz unangenehmer Aufwachreaktionen sowie Traumerlebnisse [12,22,56,73]. Sie wurden als Veränderung der Stimmungslage und des Körperempfindens, sogenannte "out-of-body-Phänomene", Fließempfindungen, lebhaftere Träume und Illusionen, seltsame Trips und manchmal sogar als delirante Erlebnisse beschrieben. Zusätzlich werden vorwiegend rote-, orange-, weiße-, graue- und grüne Farbeindrücke beschrieben. Bewegungen werden als fließend, schwebend, manchmal eckig empfunden [22]. Nicht selten meinten die Patienten, sich in

Maschinen zu befinden oder durch Röhren geschossen zu werden [2]. Teilweise träumten die Patienten in einem Raumschiff oder in einer Rakete unterwegs zu sein, durch einen Tunnel zu fliegen oder in einer Achterbahn an einem Hochhaus herabzusausen [2]. Oft fiel es den Patienten schwer, Traum und Wirklichkeit zu unterscheiden und den Übergang in die Realität zu verifizieren. Die lebhaften Träume und Illusionen verschwanden meistens direkt nach dem Aufwachen aus der Ketaminnarkose, traten aber öfters noch nach Wochen als "flashbacks" sowohl bei Erwachsenen [28] als auch bei Kindern [54] auf. Nicht alle psychomimetischen Sensationen unter Ketamin wurden als unangenehm empfunden. Insbesondere konnten auch psychologische Strategien unerwünschte Erlebnisse nach Ketamingabe reduzieren. Patienten, die keine Prämedikation erhielten, beschrieben in einer Studie vorwiegend angenehme traumähnliche Erlebnisse [64]. Eine Erklärung für diesen Effekt war ein aufklärendes präoperatives Gespräch, das dem Patienten Vertrauen geben sollte.

Bolusinjektionen von Ketamin können zu einer Stimulierung des Herz-Kreislaufsystems mit Anstieg der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdrucks führen. Damit kann der myokardiale Sauerstoffverbrauch steigen, was bei kardial vorgeschädigten Patienten kritisch erscheint [69].

Bei Patienten im Schock [3,14] oder im septischen Schub [13] kann dieses Phänomen vorteilhaft sein. Es kann bei beatmungspflichtigen Intensivpatienten zur Einsparung exogener Katecholamine sowie von Muskelrelaxantien führen und Vorteile bei hypotonen Kreislaufregulationsstörungen haben [1,3]. Untersuchungen an polytraumatisierten Patienten erbrachten eine Verbesserungen der Mikrozirkulation unter Ketamin [13]. Mit niedriger Dosierung eignet sich die Medikation von Ketamin plus Midazolam bei erhaltener Spontanatmung für kurze operative Eingriffe. Unter primitiven Bedingungen, die z.B. unter Kriegs- oder Katastrophensituationen zu erwarten sind, stellt diese Methode eine einfach zu handhabende Anästhesie auch unter spontaner Atmung [46,51,55,72] dar. Diese Tatsachen, ebenso wie ein besonderes Wirkprinzip, die dissoziative Anästhesie, und die Einsatzmöglichkeiten in der Kinderanästhesie und Notfallmedizin führten dazu, daß Ketamin mittlerweile seinen festen Platz in der Anästhesie gefunden hat. Durch die Kombination mit Benzodiazepinen läßt sich dabei die Inzidenz unerwünschter Begleiterscheinungen reduzieren [67,68].

Gegenüber dem bisher eingesetzten Ketamin-Razemat könnte das rechtsdrehende Isomer im wesentlichen zwei Vorteile zeigen. Einerseits kann die doppelt so hohe analgetische und anästhetische Potenz [20,58] bei gleichem Effekt zu einer verminderten Substanzbelastung des Patienten führen, andererseits liegen Hinweise darauf vor, daß es bei der Anwendung von S-(+)-Ketamin zu einer verminderten Inzidenz psychomimetischer Aufwachreaktionen und zu einer verminderten Stimulierung des Herz-Kreislauf- Systems kommt [2,25]. Unter diesen Aspekten erschien es sinnvoll, weitere human-pharmakologische Daten zu dieser Substanz im Vergleich zum Ketamin-Razemat, insbesondere hämodynamische Daten bei kardial vorgeschädigten Patienten zu gewinnen.

Zur weiteren pharmakologischen Charakterisierung wurden drei Studien in einem doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Prüfdesign an Patienten durchgeführt, die sich einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation unterziehen mußten. Ziel der Studien war, der Vergleich der kardiovaskulären Effekte von Ketamin-Razemat versus S-(+)-Ketamin. Weiterhin stellte sich die Frage, ob bei halber Substanzbelastung mit S-(+)-Ketamin eine gleichwertige Narkose im Vergleich zu Ketamin-Razemat erreicht werden kann und die Anwendung dieser Narkoseform beim kardial vorgeschädigten Patienten sinnvoll möglich ist.

In der ersten Studie wurde Ketamin-Razemat im Vergleich zu S-(+)-Ketamin an 20 Patienten während der Einleitungsphase einer Allgemeinanästhesie untersucht. Den Prüfsubstanzen wurde als Benzodiazepin Midazolam zugesetzt. Über ein erweitertes hämodynamisches Monitoring wurde der Einfluß der Prüfsubstanzen auf den peripheren- und pulmonalen Kreislauf, der Rechtsherzfunktion sowie die Beeinflussung der Herz-Kreislaufparameter durch spezifisch anästhesiologische Reize (endotracheale Intubation) beobachtet.

In dem zweiten Studienabschnitt wurde der Einfluß von S-(+)-Ketamin im Vergleich zu Ketamin-Razemat an 30 Patienten plazebokontrolliert beobachtet. Die Messungen fanden nach abgeschlossenen Einleitungsphase unter steady-state Bedingungen einer Fentanyl-Midazolam-Pancuroniumbromid Narkose statt. Unter einmaliger Bolusgabe der Prüfmedikation wurden erweiterte hämodynamische Daten erfaßt. Neben dem systemischen und pulmonalen Kreislauf wurden die Rechts- und Linksherzfunktionen des Myokards untersucht. Weiteres Interesse galt dem Verhalten der Herz-



Kreislauf Parameter unter dem Aspekt einer Opiatrezeptorblockierung durch Fentanyl sowie der Gammaaminobuttersäurerezeptoren (GABA) durch das Benzodiazepin Midazolam. Als Begleitvariablen wurden Veränderungen arterieller und gemischtvenöser Blutgasanalysen sowie die Auswirkung auf den intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt bestimmt.

In einer dritten Studie wurde in vier Gruppen der Einfluß von S(+)-Ketamin, Ketamin-Razemat und Ketamin-Razemat mit halber Dosierung unter Plazebokontrolle untersucht. Die Beobachtungen wurden an 40 Patienten unter extrakorporaler Zirkulation an einer Herz-Lungenmaschine während einer standardisierten Basisnarkose, analog der zweiten Studie, durchgeführt. Hier konnten die isolierten Effekte der Prüfsubstanzen auf das Gefäßsystem ohne Mitwirkung der Herzfunktion beobachtet werden.

## **2. Methodik**

### **2.1 Patienten:**

Nach Zustimmung der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen zu den hier dargestellten 3 Studien wurden die Untersuchungen an 90 Patienten durchgeführt, die sich einer elektiven koronarchirurgischen Operation unterziehen mußten. In der ersten Studie wurden 20 Patienten in zwei Gruppen, in der zweiten 30 Patienten in drei Gruppen und in dem dritten Studienabschnitt 40 Patienten in vier Gruppen eingeteilt. Den Patienten wurde nach Aufnahme in die Studie sowie nach ihrer zeitlichen Einbeziehung die fortlaufende Prüfnummer und die zugehörige Prüfmedikation zugeteilt. Dadurch wurde die randomisierte Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen gewährleistet.

#### **Zu den Einschlusskriterien zählten:**

- männliche Patienten im Alter von 50 bis 70 Jahren
- linksventrikuläre Auswurffraktion über 50%
- linksventrikulärer enddiastolische Druck unter 20 mmHg
- koronare Herzkrankheit Stadium II - III (NYHA)

#### **Zu den Ausschlusskriterien zählten:**

- Vorbehandlung mit Beta-Blockern
- Abhängigkeit oder Toleranz von neuroleptisch oder sedierenden Medikamenten
- Alkohol- oder Medikamentenmißbrauch in der Anamnese
- psychiatrische Vorerkrankungen
- offensichtlich respiratorische Erkrankungen
- linksventrikuläre Auswurffraktion unter 50%
- linksventrikulärer enddiastolischer Druck über 20 mmHg
- begleitende Herzklappenerkrankungen
- instabile Angina Pectoris
- Notfalleingriffe
- Zeichen einer Myokardischämie (ST-Senkung im EKG um mehr als 0,1 mV)
- bekannte Allergie gegen eine der Prüfsubstanzen
- Gewichtsextreme, mit einem Broca-Index unter 0,8 bzw. über 1,2 [Broca-Index =  $\text{Gewicht} / (\text{Größe} - 100) \cdot F$ , mit  $F = 0,9$  für Männer und  $F = 0,85$  für Frauen]
- Teilnahme an einer anderen Studie

## **2.2 Studienvorbereitung, Prämedikation und Einleitung der Narkose**

Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien wurde am Vorabend untersucht, ob der Patient in die Studie aufgenommen werden konnte. War dies der Fall, wurde er schriftlich und mündlich vom Leiter der klinischen Prüfung bzw. einem von ihm beauftragten Prüfarzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt und erhielt nach seiner schriftlichen Zustimmung die entsprechende Prüfnummer zugeteilt. Auf dem Prüfbogen wurden Initialen, Alter, Geschlecht, Gewicht, wesentliche Vor- und Begleiterkrankungen sowie gegebenenfalls chronische Medikamenteneinnahmen protokolliert.

Die Patienten nahmen bis zum Vorabend der Untersuchungen ihre übliche Medikation ein und erhielten zusätzlich 2 mg Flunitrazepam oral zur Nacht (22.<sup>00</sup>h). Die Prämedikation erfolgte am Operationstag 90 Minuten vor Einleitung der Allgemeinanästhesie. Hierzu wurden 2 mg Flunitrazepam plus 10 - 15 mg Morphin intramuskulär gegeben. Etwa 60 Minuten später wurde der Patient in den Operationsvorbereitungsraum gebracht.

Zur weiteren Vorbereitung wurde nach Blutdruck- und Pulsmessung sowie Anlegen der EKG-Elektroden ein peripherer venöser Infusionszugang gelegt. Anschließend erfolgte die Punktion der linken Arteria radialis zur blutigen Druckmessung mit einer Kunststoffverweilkanüle. Als zentralvenöser Zugang wurde ein pulmonalarterieller Katheter (Swan-Ganz-Katheter, Modell 93A-431H7.5F, Baxter Healthcare Corporation Edwards Critical-Care Division, Santa Ana, CA 92711-1150, USA) verwendet. Das Legen erfolgte in Lokalanästhesie über die rechte Vena jugularis interna. Er wurde unter fortlaufender Druckkontrolle bis in die Arteria pulmonalis eingeschwenkt. Vor Einleitung der Anästhesie erfolgte die Präoxygenierung mit 100% Sauerstoff.

In dem ersten Studienabschnitt wurde die Einleitung der Anästhesie durch eine Kurzinfusion der Prüfsubstanz, die entweder aus 3 mg/kg Ketamin-Razemat oder 1,5 mg/kg S-(+)-Ketamin plus 0,15 mg/kg Midazolam bestand, über 10 Minuten durchgeführt. Nachdem die Patienten eingeschlafen waren erfolgte die Relaxierung mit 0,1 mg/kg Körpergewicht Pancuronium. Nach Verlust der Spontanatmung wurde über Maske beatmet. Intubiert wurde nachdem die Prüfsubstanzen infundiert waren.

Die Narkoseeinleitung während der zweiten und dritten Studie wurde durch die intravenöse Gabe von 0,005 mg/kg Fentanyl, 0,15 mg/kg Midazolam und 1 mg/kg Pancuronium durchgeführt. Nach Verlust der Spontanatmung erfolgte die Intubation. Nach der Intubation wurde kontrolliert mit einer FiO<sub>2</sub> von 1,0 und zeroendexpiratorischen Druck (ZEEP) normokapnisch beatmet. Es wurde

eine Normoventilation angestrebt, wobei der PaCO<sub>2</sub> bei 35-38 mmHg lag. Zum Abschluß der Einleitungsphase wurde eine Magensonde nasal gelegt.

Die Allgemeinanästhesie wurde bedarfsadaptiert mit Fentanyl, Midazolam und Pancuronium aufrechterhalten. Außerdem wurden bis zum Anschluß an die Herz-Lungenmaschine 500 ml Ringerlösung, 100 ml Glukose 50 % mit 50 Einheiten Insulin, 250 ml Inzolen sowie 2 g Cefamandol in 100 ml H<sub>2</sub>O verabreicht.

### **2.3 Untersuchungsablauf der Studie I**

#### **Die hämodynamischen Effekte einer Narkoseeinleitung mit Ketamin plus Midazolam**

In der ersten Studie wurde das hämodynamische Verhalten von S-(+)-Ketamin und Ketamin-Razemat plus Midazolam während der Narkoseeinleitung mittels Kurzinfusion an 20 Patienten in zwei Gruppen untersucht. Die Auswahl der Prüfsubstanzen erfolgte doppelblind und wurde in randomisierter Reihenfolge verabreicht. Die Einleitung der Anästhesie erfolgte durch eine Kurzinfusion von Ketamin-Razemat bzw. S-(+)-Ketamin plus Midazolam. Die Prüfsubstanzen wurden mit einer entsprechenden Menge NaCl 0,9% in einer Perfusorspritze auf 10 ml aufgezogen. Der Perfusor wurde nun auf 60 ml/h eingestellt und nach Bestimmung der Ausgangswerte gestartet. Nachdem die Patienten eingeschlafen waren, wurde mit 0,1 mg/kg Pancuronium relaxiert.

#### **Dosierungen:**

Gruppe 1: 3 mg/kg Ketamin-Razemat plus 0,15 mg/kg Midazolam

Gruppe 2: 1,5 mg/kg S-(+)-Ketamin plus 0,15 mg/kg Midazolam

#### **Meßparameter:**

- Herzfrequenz (HF)
- systolischer arterieller Blutdruck (SAP)
- mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)
- diastolischer arterieller Blutdruck (DAP)
- pulmonalarterieller Mitteldruck (PAP)
- pulmonalkapillarer Verschußdruck (PCWP)
- zentraler Venendruck (CVP)
- systolischer rechtsventrikulärer Druck (RVPsys)
- diastolischer rechtsventrikulärer Druck (RVPdia)
- Herzzeitvolumen (CO)

- Herzindex (CI)
- rechtsventrikuläre Auswurfraction (RVEF)
- enddiastolisches Ventrikelvolumen (EDV)
- endsystolisches Ventrikelvolumen (ESV)
- Schlagvolumen des Ventrikels (SV)
- enddiastolischer Volumenindex (EDVI)
- endsystolischer Volumenindex (ESVI)
- Schlagvolumenindex (SVI)
- systemischer Gefäßwiderstand (TSR)
- pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR)
- linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (LVSWI)
- rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex (RVSWI)

**Meßzeitpunkte:**

Vor Einleitung der Narkose bei konstanten Herz-Kreislaufverhältnissen als 0 Minuten Wert, 5 und 10 Minuten nach Beginn der Narkotikainfusion, unmittelbar nach der Intubation und am Ende der Studie nach 20 Minuten.

Meßzeitpunkt (Minuten)	0	5	10	nach Intubation	20
---------------------------	---	---	----	--------------------	----

## **2.4 Untersuchungsablauf der Studie II**

### **Die hämodynamischen Effekte von Ketamin unter Fentanyl-Midazolam Basisnarkose**

Im zweiten Studienabschnitt wurde der hämodynamische Einfluß von S-(+)-Ketamin im Vergleich zu Ketamin-Razemat und zu einer entsprechenden Menge einer Placebomedikation (0,9% NaCl) in drei Gruppen zu jeweils 10 Patienten untersucht. Die Verpackung der Ampullen mit den Prüfsubstanzen erfolgte doppelblind und wurde den Patienten in randomisierter Reihenfolge verabreicht. Die Untersuchung erfolgte unter steady-state Bedingungen einer Fentanyl-Midazolam-Pancuroniumbromid Narkose nach Eröffnung des Perikards. Die Prüfsubstanz wurde, nachdem die Ausgangswerte unter konstanten Herz-Kreislauf Bedingungen bestimmt waren, als Bolus injiziert.

#### **Dosierungen:**

Gruppe 1:	3 mg/kg Ketamin-Razemat
Gruppe 2:	1,5 mg/kg S-(+)-Ketamin
Gruppe 3:	NaCl 0,9%

#### **Meßparameter:**

- Herzfrequenz (HF)
- systolischer arterieller Blutdruck (SAP)
- mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)
- diastolischer arterieller Blutdruck (DAP)
- pulmonalarterieller Mitteldruck (PAP)
- pulmonalkapillarer Verschußdruck (PCWP)
- zentraler Venendruck (CVP)
- Herzzeitvolumen (CO)
- Herzindex (CI)
- rechtsventrikuläre Auswurffraktion (RVEF)
- enddiastolisches Ventrikelvolumen (EDV)
- endsystolisches Ventrikelvolumen (ESV)
- Schlagvolumen des Ventrikels (SV)
- enddiastolischer Volumenindex (EDVI)
- endsystolischer Volumenindex (ESVI)
- Schlagvolumenindex (SVI)
- systemischer Gefäßwiderstand (TSR)
- pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR)

- linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (LVSWI)
- rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex (RVSWI)

Zusätzlich wurden in dieser Studie folgende linksventrikuläre Parameter bestimmt:

- linksventrikulärer systolischer Druck (LVP),
- linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP)
- linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit (dp/dt)

#### **Meßzeitpunkte:**

Am Anfang der Untersuchung wurden zunächst vor Gabe der Prüfsubstanzen die Ausgangswerte protokolliert. Danach erfolgte die Bolusgabe der Prüfmedikation. Die weiteren Messungen erfolgten im Abstand von 3 Minuten über einen Meßzeitraum von 15 Minuten.

Meßzeitpunkt (Minuten)	0	3	6	9	12	15
---------------------------	---	---	---	---	----	----

Als Begleitvariablen wurden aus **arteriellen** und **gemischtvenösen Blutgasanalysen** folgende Parameter bestimmt:

- arterieller Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ )
- arterieller Kohlendioxidpartialdruck ( $\text{PaCO}_2$ )
- venöser Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PvO}_2$ )
- venöse Sauerstoffsättigung ( $\text{SvO}_2$ )
- pH-Wert
- Basenabweichung (BE)
- Standardbikarbonat ( $\text{HCO}_3$ )
- Hämoglobingehalt (Hb)
- Hämatokrit (Hkt)

Aus den arteriellen und gemischtvenösen Blutgasanalysen wurde berechnet:

- intrapulmonale Rechts-Links-Shunt ( $\text{Qs/Qt}$ )

Die ersten Blutentnahmen erfolgten als Ausgangswert vor Bolusinjektion der Prüfsubstanz. Nach Gabe der Prüfsubstanzen wurden die weiteren Abnahmen im Abstand von 5 Minuten bis zum Abschluß der Messung durchgeführt.

Blutentnahmezeitpunkt (Minuten)	0	5	10	15
------------------------------------	---	---	----	----

## **2.5 Untersuchungsablauf der Studie III**

### **Die hämodynamischen Effekte von Ketamin während der extrakorporalen Zirkulation unter Fentanyl-Midazolam Basisnarkose**

In der dritten Studie wurden die hämodynamischen Effekte von S-(+)-Ketamin im Vergleich zu Ketamin-Razemat sowie Ketamin-Razemat mit halber Dosierung und zu einer Placebomedikation, bestehend aus einer entsprechenden Menge 0.9% NaCl-Lösung, in vier Gruppen zu jeweils 10 Patienten bestimmt. Die Untersuchungen wurden unter hämodynamischen steady-state Bedingungen einer Fentanyl-Midazolam Basisnarkose während der extrakorporalen Zirkulation an der Herz-Lungenmaschine durchgeführt. Nach Bestimmung der Ausgangswerte erfolgte die Bolusinjektion der Prüfsubstanz, die doppelblind ausgewählt und in randomisierter Reihenfolge verabreicht wurde.

#### **Dosierung:**

Gruppe 1:	3 mg/kg Ketamin-Razemat
Gruppe 2:	1,5 mg/kg S-(+)-Ketamin
Gruppe 3:	1,5 mg/kg Ketamin-Razemat
Gruppe 4:	NaCl 0,9%

#### **Meßparameter:**

- mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)
- zentraler Venendruck (CVP)
- Oxigenatorvolumen an der Herz-Lungenmaschine

Die Veränderungen des Oxigenatorvolumens wurden direkt an einer Anzeigeskala des Volumenreservoirs abgelesen und registriert.



**Meßzeitpunkte:**

Am Anfang der Untersuchung wurden zunächst vor Gabe der Prüfsubstanzen die Ausgangswerte wie in den ersten beiden Studien unter konstanten Herz-Kreislaufbedingungen als 0 Minuten Wert protokolliert. Danach erfolgte die Bolusgabe der Prüfmedikation. Die weiteren Messungen erfolgten über einen Meßzeitraum von 15 Minuten.

Meßzeitpunkt (Minuten)	0	1	2	3	5	10	15
---------------------------	---	---	---	---	---	----	----

Als Begleitvariablen wurden der Fluß (l/min) der Herz-Lungenmaschine während der extrakorporalen Perfusion, die Volumenbilanz, Perfusionszeit und Ischämiezeit nach der Operation registriert.

## 2.6 Meßgrößen, errechnete Parameter und Herzzeitvolumen-Bestimmung

### Hämodynamische Parameter:

Die Messung der Herzfrequenz erfolgte über einen Monitor der Firma Hellige, Freiburg aus einem kontinuierlich abgeleiteten Elektrokardiogramm (EKG).

**Herzfrequenz:** HF (1/min)

Der Blutdruck wurde über eine in der linken Arteria radialis liegende Kunststoffverweilkanüle gemessen, mittels Statham Transducers P23 Db kontinuierlich auf einem Monitor angezeigt und zum entsprechenden Meßzeitpunkt registriert.

- **systolischer Blutdruck:** SAP (mmHg)  
- **mittlerer arterieller Blutdruck:** MAP (mmHg)  
- **diastolischer Blutdruck:** DAP (mmHg)

Für die Messungen von **Herzzeitvolumen** (CO) und **Blutdruck** im kleinen Kreislauf wurde ein Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter [Abb. 1] (Modell 93A-431H7.5F, Baxter Healthcare Corporation Edwards Critical-Care Division, Santa Ana, CA 92711-1150, USA) verwendet. Der Thermistor des fünf-lumigen Katheters besitzt eine Ansprechzeit von 50-100 ms ("fast response thermistor" (FRT)).

### Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter

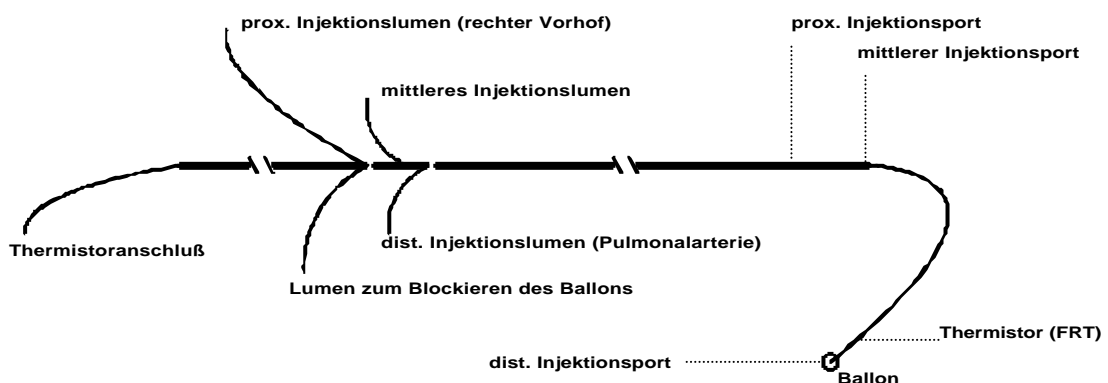


Abb. 1

Der **pulmonalarterielle Druck** (PAP) und der **pulmonalkapillare Verschußdruck** (PCWP) wurden über das distale Lumen, der **rechtsventrikuläre Druck** (RVP) über das mittlere Lumen und der **zentralvenöse Druck** (CVP) über das proximale Lumen des Katheters gemessen. Die Bestimmung des RVP erfolgte durch Verschieben des Katheters unter Monitorkontrolle.

Folgenden Parameter wurden mit dem Katheter erfaßt:

- **pulmonalarterieller Druck** (PAP)
- **pulmonalkapillarer Verschußdruck** (PCWP)
- **rechtsventrikulärer Druck** (RVP)
- **zentralvenöser Druck** (CVP)

Mit einem Mikroprozessor (REF-1, Edwards Laboratories, Santa Ana, USA) konnten zusätzlich unter Zuhilfenahme des **Schlagvolumens** (SV) und der **rechtsventrikulären Auswurffraktion** (RVEF)

- **das rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen**  $EDV = \frac{SV}{RVEF} \text{ ml}$

und

- **das rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen**  $ESV = \frac{SV}{RVEF} \cdot RF \text{ ml}$

berechnet werden.

Aus den vor dem Untersuchungsbeginn eingegebenen Daten von **Körpergewicht** (kg) und **Körpergröße** (cm) wurden nach der Dubois - Formel die **Körperoberfläche** (KOF) berechnet.

$$KOF = \sqrt{\text{Körpergewicht (kg)} \cdot \text{Körpergröße (cm)}} \cdot 0,01672 \text{ m}^2$$

Weiter wurden berechnet:

- **Herzindex:**  $CI = \frac{CO}{KOF} \text{ l} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$

- **Schlagvolumenindex:**  $SVI = \frac{SV}{KOF} \text{ ml} \cdot \text{m}^{-2}$

- **enddiastolischer Volumenindex:**  $EDVI = \frac{EDV}{KOF} \text{ ml} \cdot \text{m}^{-2}$

- **endsystolischer Volumenindex:**  $ESVI = \frac{ESV}{KOF} \text{ ml} \cdot \text{m}^{-2}$

- **rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex:**  $RVSWI = SVI \cdot \frac{PAPm - CVP}{100} \cdot 1,36 \text{ p} \cdot \text{min} \cdot \text{m}^{-2}$

- **linksventrikulärer Schlagarbeitsindex:**  $LVSWI = SVI \cdot \frac{MAP - PCP}{100} \cdot 1,36 \text{ p} \cdot \text{min} \cdot \text{m}^{-2}$

- **systemischer Gefäßwiderstand:**  $TSR = \frac{MAP - CVP}{CO} \cdot 80 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$

- **pulmonaler Gefäßwiderstand:**  $PVR = \frac{PAPm - PCP}{CO} \cdot 80 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$

$$1 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} = 80 \cdot \frac{\text{mmHg}}{\text{L min}}$$

$$1 \text{ mmHg} = 1332 \frac{\text{dyn}}{\text{cm}^2}$$

Das **Herzzeitvolumen** (CO) und die **Residualfraktion** (RF) des rechten Ventrikels wurden nach der Thermodilutionsmethode [19] bestimmt. Das Prinzip dieser Methode beruht auf der Messung von Temperaturänderungen in der Arteria pulmonalis "Schlag für Schlag" nach Injektion von 10 ml eisgekühlter (+4°) 0,9% NaCl-Lösung über den Katheter in den rechten Vorhof. Die Auswertung der Kälteverdünnungskurven wurden mit Hilfe eines Mikroprozessor (REF-1, Edwards Laboratories, Santa Ana, USA) vorgenommen. Hierbei errechnet sich das **Herzzeitvolumen** (CO) aus dem Flächenintegral unter der sich hieraus ergebenden typischen Thermodilutionskurve [Abb. 2]. Die **Residualfraktion** (RF) des rechten Ventrikels errechnet sich aus den Temperaturdifferenzen zweier aufeinanderfolgenden Plateaus. Die **Auswurfraction** (RVEF) errechnet sich aus der Gleichung  $RVEF=1-RF$ .

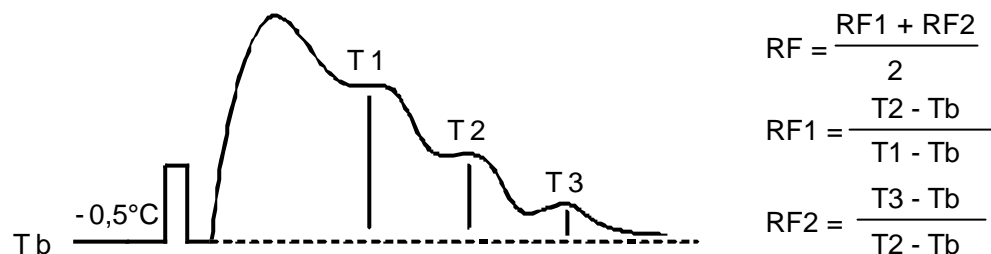


Abb. 2

Die Thermodilutionsmessungen wurden jeweils in unterschiedlichen Phasen des Atemzyklus ausgeführt und die Mittelwerte davon in die statistische Auswertung aufgenommen. Auf einen ungestörten Verlauf der Thermodilutionskurve wurde besonders geachtet und aberrierende Verläufe verworfen.

- **Herzzeitvolumen:**  $CO = SV \cdot HF$  (l/min)

- **Residualfraktion:**  $RF = \frac{ESV}{EDV}$  (%)

- **Auswurfraction**  $RVEF (\%) = 1 - RF = 1 - \frac{ESV}{EDV}$

Die Messung des **linksventrikulären systolischen Drucks** (LVP) und des **linksventrikulären enddiastolischen Drucks** (LVEDP) erfolgte über ein Statham-Element P37B nach Punktion des linken Ventrikels mit einer 12G Kanüle durch den Operateur. Die Bestimmung der **linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit** (dp/dt) gelang durch analoge Differenzierung

des linksventrikulären Druckes nach der Zeit. Sie wurde kontinuierlich mit einem 6-Kanalschreiber (Hellige, Freiburg) registriert, ausgewertet und die Werte zu den entsprechenden Meßzeitpunkten in das Untersuchungsprotokoll eingetragen.

**Linksventrikuläre hämodynamische Parameter:**

- linksventrikulärer systolischer Druck: LVP (mmHg)
- linksventrikulärer enddiastolischer Druck: LVEDP (mmHg)
- linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit:  $dp/dt$  (mmHg/s)

**Laborchemische Parameter aus arteriellen und gemischtvenösen Blutgasanalysen:**

- arterieller Sauerstoffpartialdruck:  $PaO_2$  (mmHg)
- arterieller Kohlendioxidpartialdruck:  $PaCO_2$  (mmHg)
- alveolärer Sauerstoffpartialdruck:  $PAO_2$  (mmHg)
- venöser Sauerstoffpartialdruck:  $PvO_2$  (mmHg)
- arterielle Sauerstoffsättigung:  $SaO_2$  (%)
- venöse Sauerstoffsättigung:  $SvO_2$  (%)
- pH Wert:  $pH = -\log[H^+]$
- Basenabweichung: BE (mmol/l)
- Standardbikarbonat:  $HCO_3$  (mmol/l)
- Hämoglobingehalt: Hb (g/dl)
- Hämatokrit: Hkt (%)
- Barometerdruck: PB (mmHg)
- Wasserdampfdruck:  $PH_2O$  (mmHg)

Der **alveoläre Sauerstoffpartialdruck** ( $PAO_2$ ) berechnet sich aus dem zum aktuellen Meßzeitpunkt bestehenden **Barometerdruck** (PB) minus dem **Wasserdampfdruck** ( $PH_2O$ ) in der Lungenalveole sowie dem aus arteriellem Blut bestimmtem **Kohlendioxidpartialdruck** ( $PaCO_2$ ) [48]. Der Wasserdampfdruck in der Alveole wurde bei 100%-iger Wasserdampfsättigung und 37°C Körpertemperatur mit 47 mmHg angenommen.

$$PAO_2 = PB - PH_2O - PaCO_2$$

Aus den laborchemisch bestimmten Größen wurden folgende Parameter ermittelt:

- **arterieller Sauerstoffgehalt:**  $C_aO_2$

$$C_aO_2 = 1,39 \cdot Hb \cdot SaO_2 + 0,0031 \cdot PaO_2 \text{ ml/dl}$$

- **pulmonalkapillärer Sauerstoffgehalt:**  $C_AO_2$

$$C_AO_2 = 1,39 \cdot Hb \cdot SaO_2 + 0,0031 \cdot PAO_2 \text{ ml/dl}$$

- **gemischtvenöser Sauerstoffgehalt:**  $C_vO_2$

$$C_vO_2 = 1,39 \cdot Hb \cdot SvO_2 + 0,0031 \cdot P_vO_2 \text{ ml/dl}$$

Aus diesen Werten wurde der **pulmonale Rechts-Links-Shunt** ( $Q_s/Q_t$ ) [38] berechnet.

$$Q_s/Q_t = 100 \cdot \frac{C_AO_2 - C_aO_2}{C_AO_2 - C_vO_2} \%$$

## **2.7 Extrakorporale Zirkulation**

Die extrakorporale Zirkulation (EKZ) wurde mit Hilfe von Membranoxigenatoren (Sorin 41, Turin, Italien), nonokklusiven Rollerpumpen und nicht-pulsatilem Fluß unter mäßiger Hypothermie (rektale Temperatur:  $34,0 \pm 0,3^\circ \text{C}$ ) durchgeführt. Die Füllung der Herz-Lungenmaschine (=priming) bestand aus 2000 ml kristalloider Lösung und 250 ml Humanalbumin 5% sowie Elektrolytzusatz (40 mval/l Kalium und 50 ml Natriumchlorid 10%). Säure-Basen- und Elektrolythaushalt wurden engmaschig kontrolliert und bei Bedarf zur Norm korrigiert. Der Perfusionsfluß betrug während der gesamten extrakorporalen Perfusionszeit  $2,4 \text{ l/min/m}^2$ . Die Antikoagulation wurde vor Beginn der EKZ durch Gabe von 300 IE/kg Heparin durchgeführt. Die Operationen an den Koronarien wurden im "partiellen" Bypass durchgeführt. Hierbei kam eine "2-stage-Kanüliertechnik" (monoatriale Kanülierung)

zur Anwendung. Die mit einer seitlichen Perforation versehene Kanüle wird über den rechten Vorhof in der Vena cava inferior platziert und drainiert das gesamte venöse Blut in die Herz-Lungenmaschine. Die Myokardprotektion wurde mit Hilfe der kardioplegischen Lösung nach Bretschneider (initial 1000 ml) durchgeführt, wobei die Lösung über die Aortenwurzel in die Koronararterien infundiert und in die Herz-Lungenmaschine (HLM) drainiert wurde. Nach Unterbrechung jeglicher elektrischer und mechanischer Aktivität des Herzens erfolgte die koronare Revaskularisation. Innerhalb von 20 min. nach Beginn der extrakorporalen Perfusion wurde das Blut des extrakorporalen Kreislaufs mit Hilfe eines Hämofilters konzentriert (HF-80, Fa. Fresenius, Bad Homburg), mit dem Ziel, die zugeführte Kardioplegiemenge zu eliminieren. Die Untersuchungen der Studie III wurden im Temperatur steady-state während der EKZ durchgeführt. Blutgaben und Gaben von kolloidalen Lösungen waren während der Untersuchungsphase nicht erlaubt. Bei einem kritischen Abfall des Herz-Lungenmaschinen-Volumens wurde Ringer Lösung substituiert. Kam es während der EKZ zu einem Hämoglobingehalt unter  $7 \text{ g/dl}$  wurden Erythrozytenkonzentrate infundiert. In diesem Fall wurde die Untersuchung abgebrochen. Nach Beendigung der EKZ wurde das in der HLM verbliebene Restvolumen mittels des Hämofilters weiterführend konzentriert und das gewonnene autologe Blut dem Patienten bis zum Ende der Operation retransfundiert. Nach der Operation wurde die Heparinisierung in einem 1:1 Verhältnis mit Protamin-Sulfat antagonisiert, um eine normale Blutgerinnung zu gewährleisten.



## **2.8 Statistik**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte am Institut für medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Für alle gemessenen und errechneten Parameter wurden die Mittelwerte ( $\bar{x}$ )  $\pm$  Standardabweichung (sd) berechnet. Eine ein- und zweifaktorielle Varianzanalyse einschließlich Scheffé-Test [11] kamen zur Anwendung und statistischen Interpretation.

Die statistische Auswertung der biometrischen Daten erfolgte nach der einfaktoriellen Varianzanalyse. Die einfaktorielle Varianzanalyse ist ein Verfahren zur statistischen Analyse von Versuchsplänen, wobei der Einfluß einer unabhängigen Variable auf eine abhängige Variable geprüft werden soll.

Die gemessenen und errechneten hämodynamischen und laborchemischen Parameter wurden anhand einer zweifaktoriellen Varianzanalyse ausgewertet. Die zweifaktorielle Varianzanalyse dient zur statistischen Analyse von Versuchsplänen, bei denen der Einfluß von zwei unabhängigen Variablen auf eine abhängige Variable überprüft werden soll. Liefert die vorangegangene Varianzanalyse im Signifikanzbereich liegende Werte bedeutet das, daß sich mindestens zwei der überprüften Mittelwerte statistisch signifikant unterscheiden. Aus der Varianzanalyse geht jedoch nicht hervor, um welche Mittelwerte es sich hierbei handelt. Wurden im Signifikanzbereich liegende Werte ermittelt kam der Scheffé-Test zur weiteren Anwendung. Der

Scheffé-Test ist eine Methode für multiple Mittelwertsvergleiche. Mit Hilfe des Scheffé-Test können die Mittelwerte paarweise oder in Kombination miteinander verglichen werden.

Ein  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

### **3. Ergebnisse**

Die biometrischen Patientendaten sind der Tabelle 1 zu entnehmen. In allen Patientengruppen, die vor Narkoseeinleitung untersucht wurden, bestanden bezüglich des Alters, des Körpergewichts, der Körpergröße und der Körperoberfläche keine signifikanten Gruppenunterschiede. Weder die präoperativ bestimmten Auswurffractionen des linken Ventrikels noch die linksventrikulären enddiastolischen Drücke unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen. Dies gilt auch für die Blutflußgeschwindigkeiten an der Herz-Lungenmaschine, die Dauer der extrakorporalen Perfusionen sowie die Ischämiezeiten des Herzens.

Patientendaten ( Mittelwerte und Standardabweichungen)

	Ketamin-Razemat 3 mg/kg	S-(+)-Ketamin 1,5 mg/kg	Ketamin- Razemat 1,5 mg/kg	NaCl 0,9%
Lebensalter Jahre	62,7 ± 6,5	60,4 ± 3,9	61,4 ± 5,9	60,5 ± 3,8
Gewicht kg	71,6 ± 13,1	71,3 ± 7,1	79 ± 9,2	72,2 ± 9,8
Größe cm	168,6 ± 8,9	168,5 ± 3,9	172,1 ± 6,1	167,9 ± 8,9
Körperober-fläche (KOF) m <sup>2</sup>	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,1	1,9 ± 0,1	1,9 ± 0,2
linksventrikuläre Auswurffraktion (EF) %	60,1 ± 7,9	61 ± 7,9	63,6 ± 6,6	59,4 ± 8,5
linksventrikulärer enddiastolischer Druck (ED) mmHg	12,6 ± 4,1	13,1 ± 3,6	14,2 ± 4,8	11,9 ± 4,9
Blutflußgeschwindigkeit (l/min.) an der Herz- Lungenmaschine (HLM)	4,4 ± 0,5	4,4 ± 0,2	4,5 ± 0,4	4,6 ± 0,4
Perfusionszeit (min.) an der Herz-Lungenmaschine (HLM)	89 ± 15,3	98,6 ± 23,1	87,5 ± 24,8	90,2 ± 22,1
Ischämiezeiten (min.) an der Herz-Lungenmaschine (HLM)	59,2 ± 10,7	62,3 ± 18,8	53,3 ± 18,1	66,3 ± 22,4

Tabelle 1: Biometrische Daten der Patienten der Studie I - III.

### 3.1 Ergebnisse Studie I

Die **Herzfrequenz** (HF) [Abb. 3] verhielt sich unter Ketamin-Razemat und unter S-(+)-Ketamin in den ersten 10 Minuten konstant und wies dann zum Zeitpunkt der Intubation einen signifikanten Anstieg um 12% in der Razemat-Gruppe auf. Ein qualitativ ähnliches Verhalten (jedoch  $p > 0.05$ ) zeigten die Patienten der S-(+)-Ketamin Gruppe. Zum letzten Meßzeitpunkt nach 20 Minuten war die Herzfrequenz in beiden Gruppen wieder abgesunken.

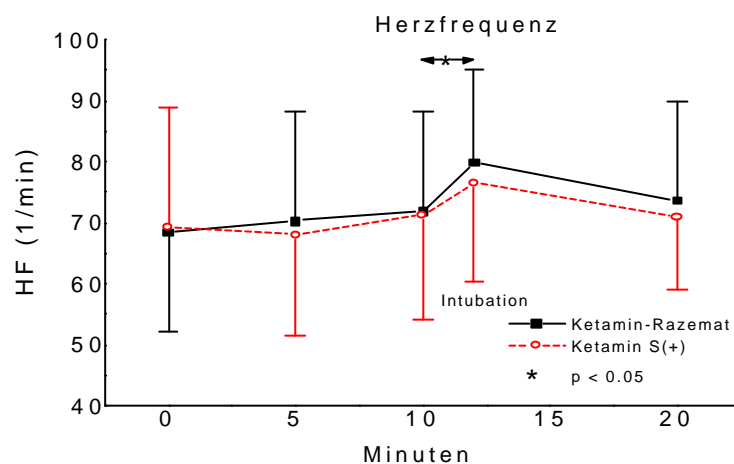


Abb. 3

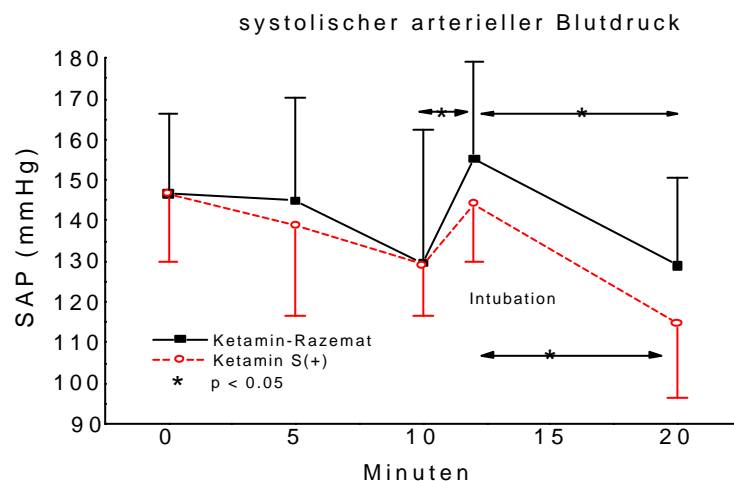


Abb. 4

Der **systolische arterielle Blutdruck** (SAP) [Abb. 4] fiel in beiden Gruppen über die ersten drei Meßzeitpunkte ab. Zum Zeitpunkt der Intubation zeigte sich in der Razemat-Gruppe einen signifikanter Anstieg des SAP um 20% gegenüber dem Meßzeitpunkt nach 10 Minuten. Nach 20 Minuten sank der SAP-Wert wieder signifikant um 20% auf das Niveau des Zeitpunktes nach 10

Minuten. Ein ähnliches Verhalten zeigte sich in der S-(+)-Ketamin Gruppe, konnte statistisch aber nur zwischen den letzten beiden Zeitpunkten bestätigt werden. Beim **mittleren arteriellen Blutdruck (MAP)** [Abb. 5] zeigte sich in beiden Gruppen ein leichter Abfall des Druckes zwischen der 5. und 10. Minute. Im weiteren Verlauf stieg der MAP beim Ketamin-Razemat zum Zeitpunkt der Intubation im Mittel von  $90 \pm 22.4$  mmHg auf  $110 \pm 18.4$  mmHg ( $p < 0.05$ ) an. Dieser Effekt ließ sich beim S-(+)-Ketamin statistisch nicht bestätigen. Zum letzten Meßzeitpunkt fiel der Druck dann wieder unter Ketamin-Razemat sowie unter S-(+)-Ketamin statistisch signifikant um 24% ab.

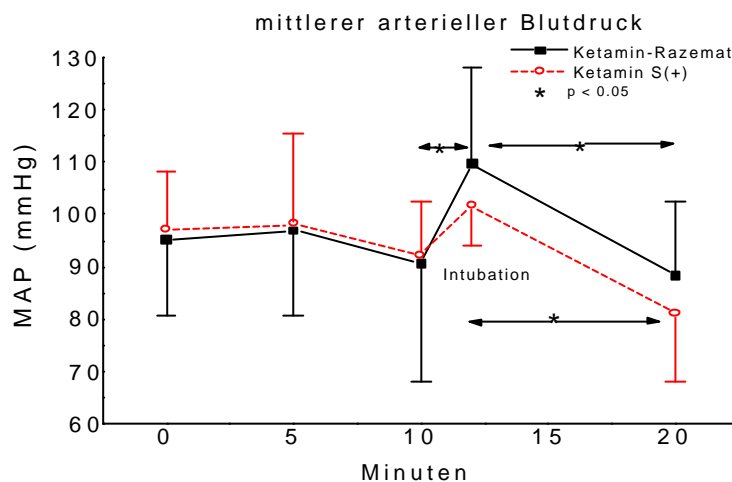


Abb. 5

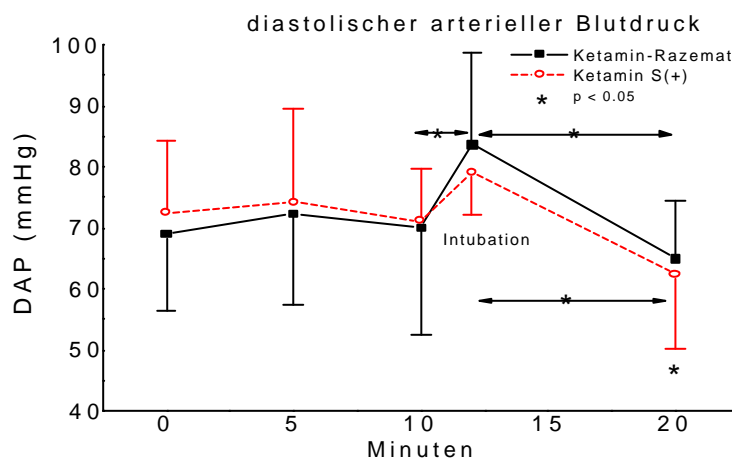


Abb. 6

Der **diastolische arterielle Blutdruck (DAP)** [Abb. 6] wies zwischen den Ausgangswerten und den Werten nach 10 Minuten in beiden Gruppen ein konstantes Verhalten auf. Zum Zeitpunkt der Intubation stieg er unter Ketamin-Razemat von  $70 \pm 17,5$  mmHg ( $p < 0.05$ ) auf  $83,7 \pm 15,1$  mmHg und unter

S-(+)-Ketamin von  $71,1 \pm 8,6$  mmHg ( $p > 0.05$ ) auf  $79,1 \pm 7$  mmHg an. Nach 20 Minuten fiel der DAP in beiden Gruppen statistisch signifikant etwas unterhalb des Ausgangsniveaus zurück.

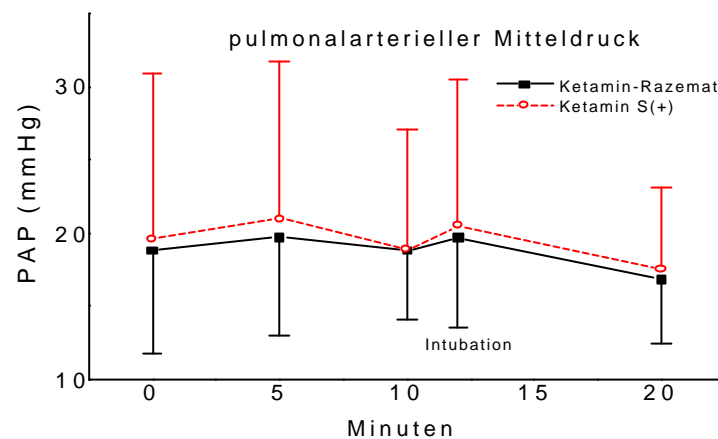


Abb. 7

Der **pulmonal arterielle Mitteldruck** (PAP) [Abb. 7] zeigte in beiden Gruppen über den Meßzeitraum keine signifikanten Veränderungen. Zunächst stieg er in beiden Verumgruppen während der ersten 5 Minuten diskret an, nach 10 Minuten befand sich der PAP wieder auf dem Ausgangsniveau. Zum Zeitpunkt der Intubation kam es zu einem Anstieg, nach 20 Minuten war der PAP unter S-(+)-Ketamin als auch unter Ketamin-Razemat etwas unterhalb der Ausgangswerte abgesunken.

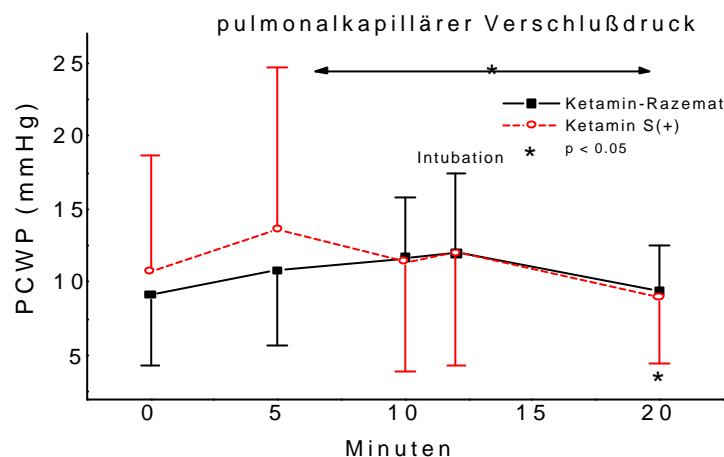


Abb. 8

**Pulmonalkapillärer Verschußdruck (PCWP)** [Abb. 8]: In der S-(+)-Ketamin

Gruppe stieg der Meßwert zwischen den ersten beiden Meßzeitpunkten um 26% an. Im Mittel stieg hierbei der Druck von  $10.8 \pm 7.9$  mmHg auf  $13.6 \pm 11.1$  mmHg.

Im weiteren Verlauf der Untersuchung sank der PCWP zum letzten Meßwert signifikant auf  $9 \pm 4.6$  mmHg und erreichte damit etwa das Niveau der

Vergleichsgruppe. Beim Ketamin-Razemat verhielten sich die Werte nach anfangs geringem Anstieg relativ konstant ohne statistisch nachweisbare Veränderungen im Zeitverlauf. Signifikante Gruppenunterschiede bestanden nicht.

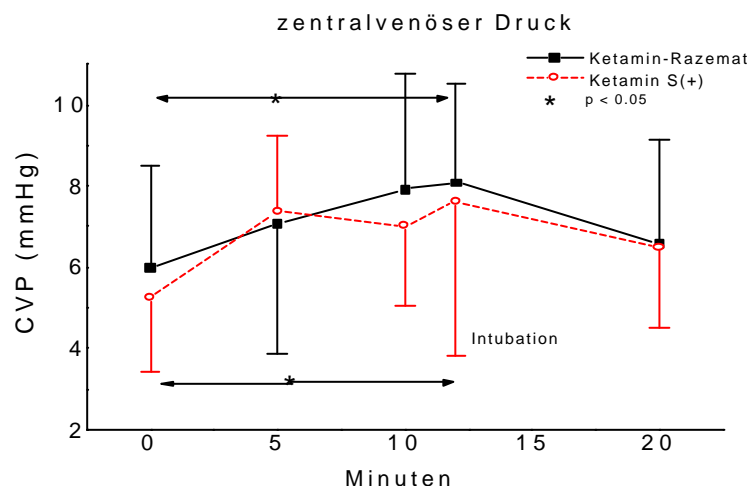


Abb. 9

Der **zentralvenöse Druck (CVP)** [Abb. 9] stieg in beiden Untersuchungsgruppen während der ersten vier Meßzeitpunkte signifikant von  $6 \pm 2.5$  mmHg auf  $8.1 \pm 2.4$  mmHg beim Ketamin-Razemat und von  $5.3 \pm 1.8$  mmHg auf  $7.6 \pm 3.8$  mmHg an. Ein leichtes Absinken zum letzten Zeitpunkt war in beiden Gruppen nicht signifikant.

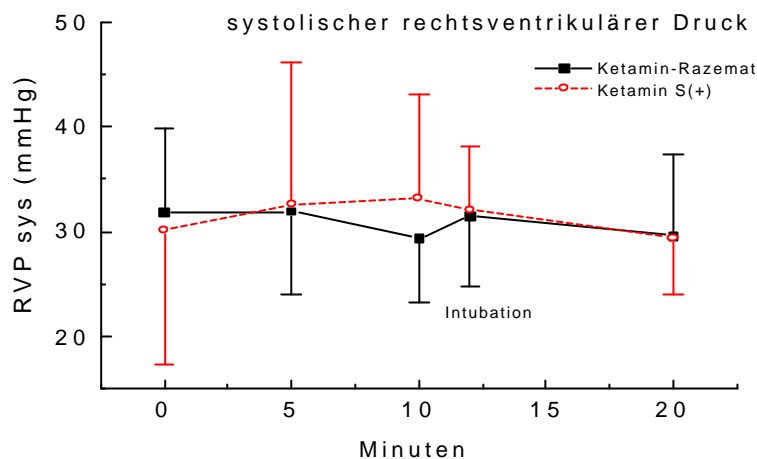


Abb. 10

Der **systolische rechtsventrikuläre Druck** (RVPsys) [Abb. 10] verhielt sich während der Untersuchung relativ konstant. Es zeigte sich ein geringer Druckabfall bei der Razemat-Gruppe zwischen der 5. und 10. Minute mit Anstieg auf das Ausgangsniveau zum Zeitpunkt der Intubation.

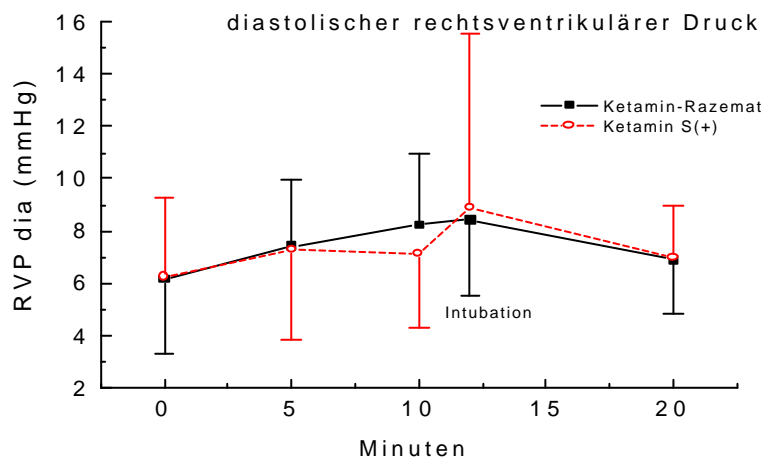


Abb. 11

Bei dem **diastolischen rechtsventrikulären Druck** (RVPdia) [Abb. 11] zeigte sich wie bei dem systolischen RVP keine signifikante Veränderung im Zeitverlauf beider Gruppen. Bei dem Anstieg der Mittelwerte von  $7,1 \pm 2,9$  mmHg auf  $8,9 \pm 6,7$  mmHg zwischen der 10. Minute und dem Zeitpunkt der Intubation unter S-(+)-Ketamin fiel in der Einzelfallbetrachtung bei Patient Nr.22 ein individueller Anstieg von 12 mmHg auf 25 mmHg auf, der bei den anderen Patienten in dieser Gruppe nicht festzustellen war.

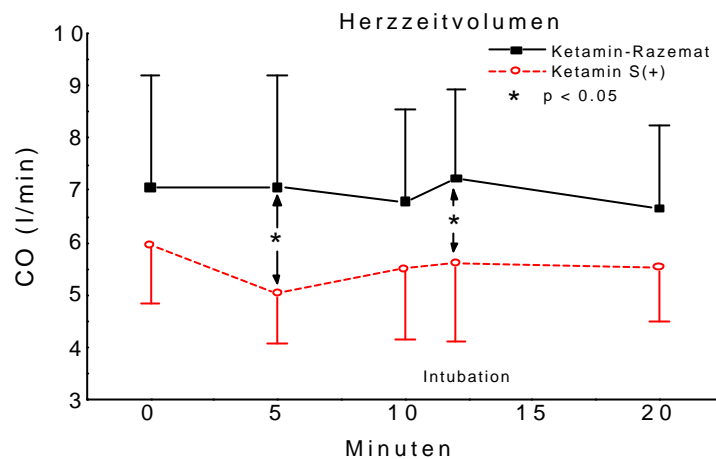


Abb. 12

Bei dem **Herzzeitvolumen** (CO) [Abb. 12] bestand im Zeitverlauf in den zu vergleichenden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Das Herzzeitvolumen in der S-(+)-Ketamin Gruppe fiel zum Ausgangswert von  $5,9 \pm 1,1$  l/min im Mittel auf  $5 \pm 0,9$  l/min und hatte hier nach 5 Minuten einen signifikanten Gruppenunterschied zum Ketamin-Razemat, welches das Niveau des mittleren Wertes von  $7,1 \pm 2,1$  l/min (T1) beibehielt. Im weiteren Verlauf stieg das Herzzeitvolumen unter Ketamin (S+) konstant auf  $5,5 \pm 1$  l/min im Mittel zum letzten Meßzeitpunkt nach 20 Minuten an. Zum Zeitpunkt der Intubation zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin, wobei das Herzzeitvolumen unter Ketamin-Razemat um 6.5% gegenüber dem vorherigen Meßzeitpunkt anstieg und nach 20 Minuten auf das Ausgangsniveau zurückging.

Der **Herzindex** (CI) [Abb. 12] als Bezug des Herzzeitvolumens auf die Körperoberfläche verhielt sich im Kurvenverlauf gleichsinnig.

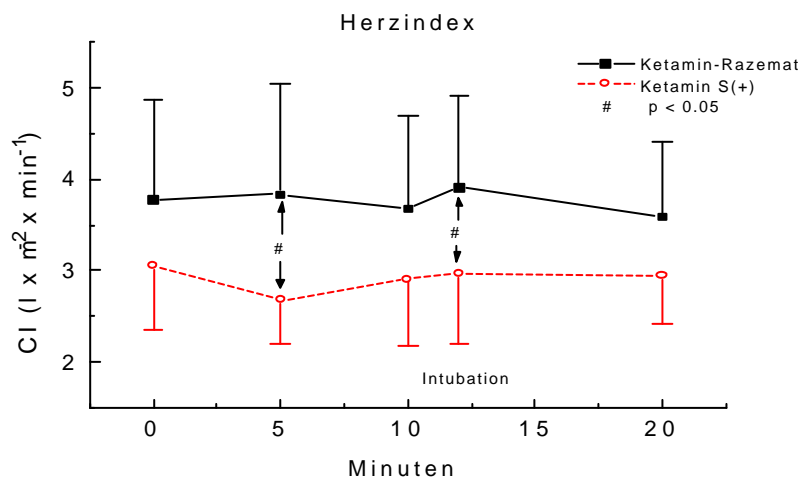


Abb.13



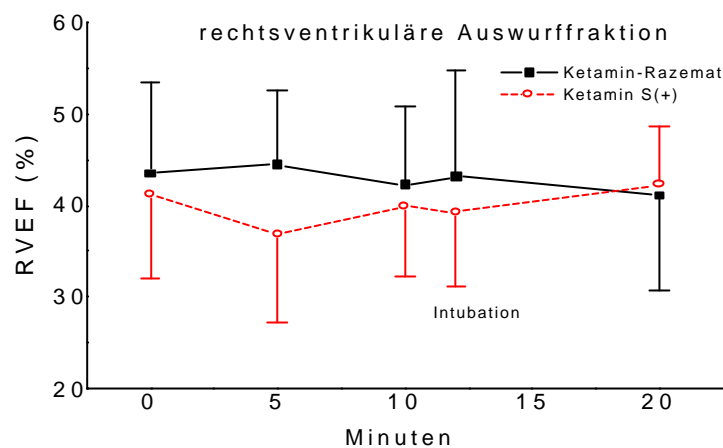


Abb. 14

Die **rechtsventrikuläre Auswurfraction** (RVEF) [Abb. 14] sank unter S-(+)-Ketamin in den ersten 5 Minuten und stieg dann wieder bis zum Ende der Untersuchung an. Unter Ketamin-Razemat erhöhte sich die Auswurfraction geringfügig während der Intubation, in der S-(+)-Ketamin nahm sie diskret ab. Signifikante Unterschiede bestanden nicht.

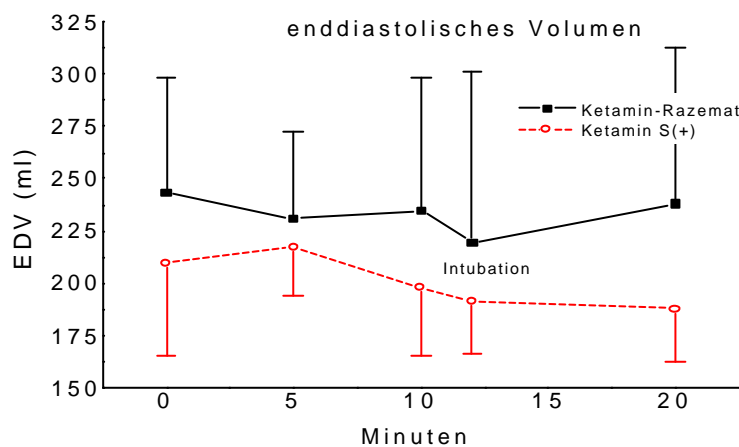


Abb. 15

Das **enddiastolische Volumen** (EDV) [Abb. 15] hatte keine signifikanten Veränderungen im Zeitverlauf. Gruppenunterschiede zwischen Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin zeigten keine statistische Signifikanz. Unter Ketamin-Razemat fiel das EDV während der ersten 10 Minuten nur diskret, zum Zeitpunkt der Intubation etwas vermehrt ab. Zum Ende des Meßzeitraumes stieg das EDV wieder auf das Ausgangsniveau an. Unter S-(+)-Ketamin kam es zu einem leichten Anstieg innerhalb der ersten 5 Minuten, im weiteren Verlauf sank es wieder etwas unterhalb des Ausgangswertes.

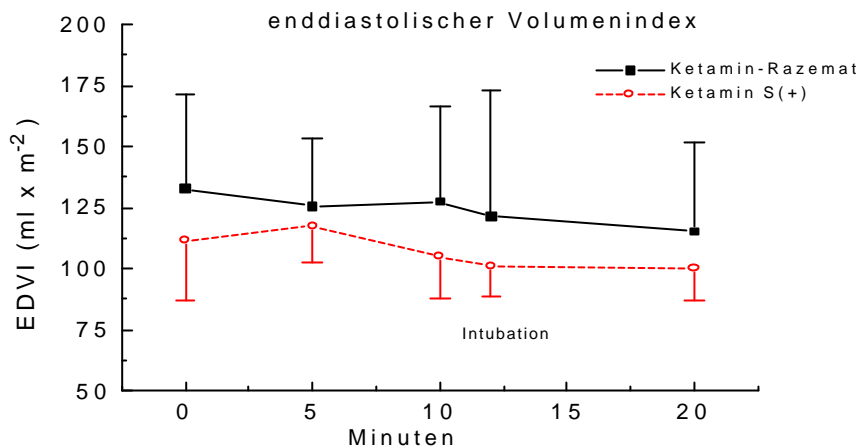


Abb. 16

Der **enddiastolische Volumenindex** (EDVI) [Abb. 16] als Bezugsgröße des enddiastolischen Volumens auf die Körperoberfläche verhielt sich gleichgesinnt.

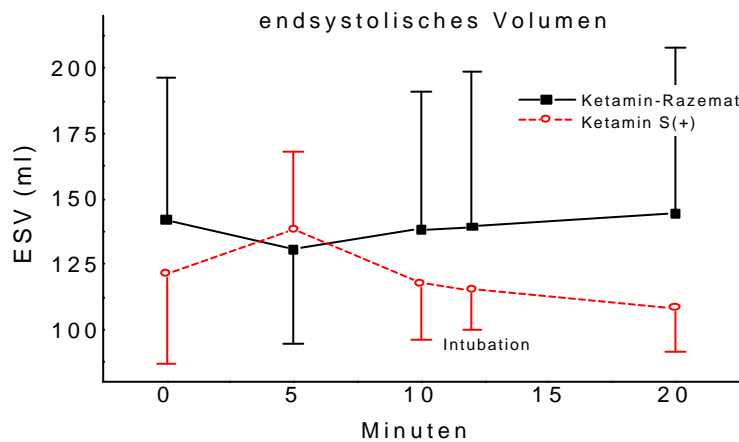


Abb. 17

Das **endsystolische Volumen** (ESV) [Abb. 17] fiel unter Ketamin-Razemat in den ersten 5 Minuten von  $142 \pm 55$  ml auf  $131 \pm 36$  ml und stieg kontinuierlich auf  $145 \pm 64$  ml bis zum Ende des Meßzeitraumes nach 20 Minuten an. In der S-(+)-Ketamin Gruppe stieg der Ausgangswert von  $121 \pm 34$  ml während der ersten 5 Minuten auf  $138 \pm 30$  ml an und fiel kontinuierlich im weiteren Zeitverlauf auf  $108 \pm 17$  ml nach 20 Minuten ab. Diese Unterschiede konnten weder im Zeitverlauf noch als Gruppenunterschied statistisch belegt werden.

Im Bezug auf die Körperoberfläche war der Kurvenverlauf des **endsystolischen Volumenindex** (ESVI) [Abb. 18] vergleichbar.

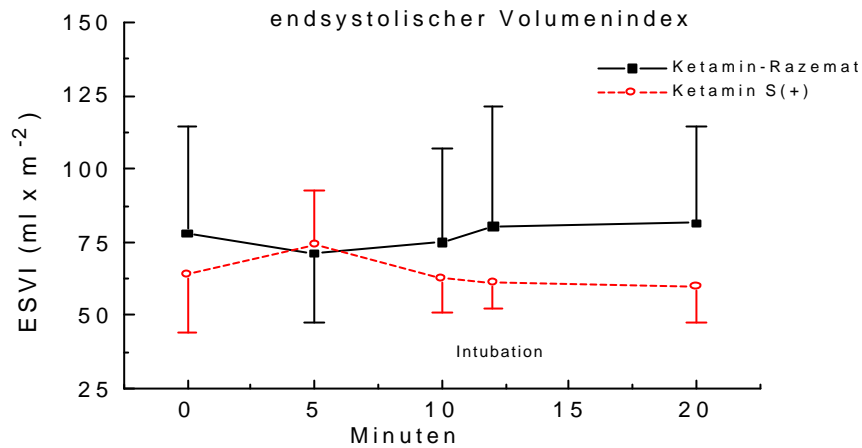


Abb. 18

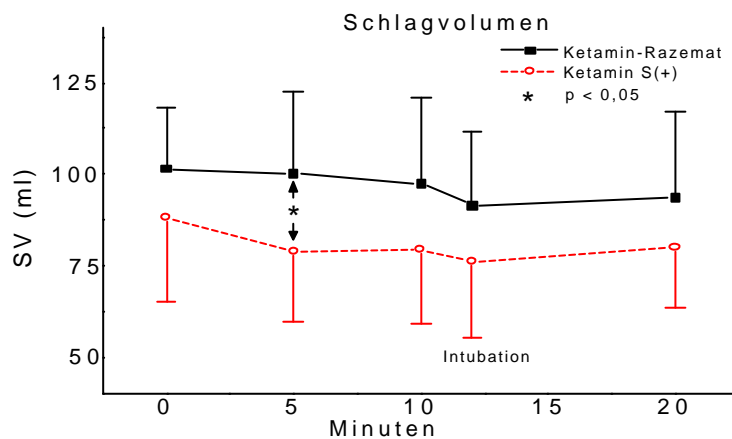


Abb. 19

Unter S-(+)-Ketamin verringerte sich das **Schlagvolumen** (SV) [Abb. 19] von  $88 \pm 23$  ml während der ersten 5 Minuten um 12% auf  $79 \pm 19$  ml und unterschied sich zum zweiten Meßzeitpunkt signifikant gegenüber Ketamin-Razemat, das eine geringere Abnahme des Schlagvolumens aufwies. Im weiteren wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede und Veränderungen im Zeitverlauf beobachtet. Zum Zeitpunkt der Intubation verminderte sich das Schlagvolumen in beiden Untersuchungsgruppen.

So fanden sich auch beim **Schlagvolumenindex (SVI)** [Abb. 20] als Bezugsgröße des Schlagvolumens zur Körperoberfläche ein gleichsinniger Kurvenverlauf der beiden Patientengruppen sowie ebenfalls ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Ketamin-Razemat und (S+)-Ketamin nach 5 Minuten.

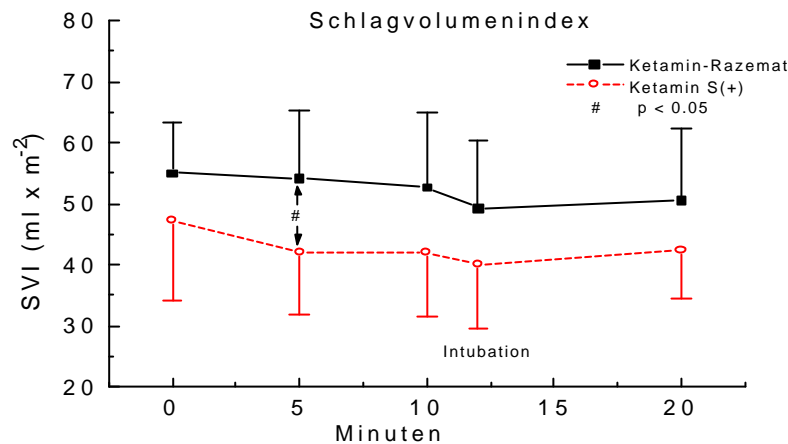


Abb. 20

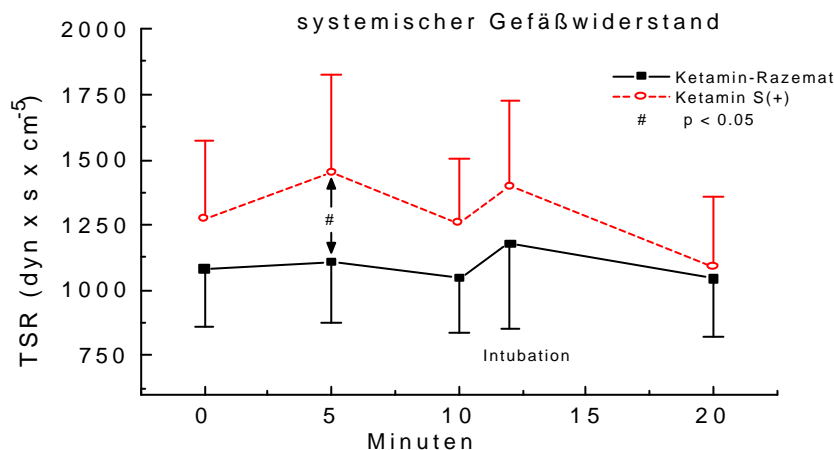


Abb. 21

Der **systemische Gefäßwiderstand (TSR)** [Abb. 21] stieg unter S-(+)-Ketamin um 14% von  $1270 \pm 305 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  auf  $1450 \pm 376 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  während der ersten 5 Minuten und unterschied sich signifikant am zweiten Meßzeitpunkt zu Ketamin-Razemat, das sich während der ersten 10 Minuten konstant verhielt. In beiden Gruppen zeigte sich ein gleichsinniger Anstieg vom dritten Meßpunkt zum Zeitpunkt der Intubation und Absinken zum letzten Meßzeitpunkt auf das Ausgangsniveau.

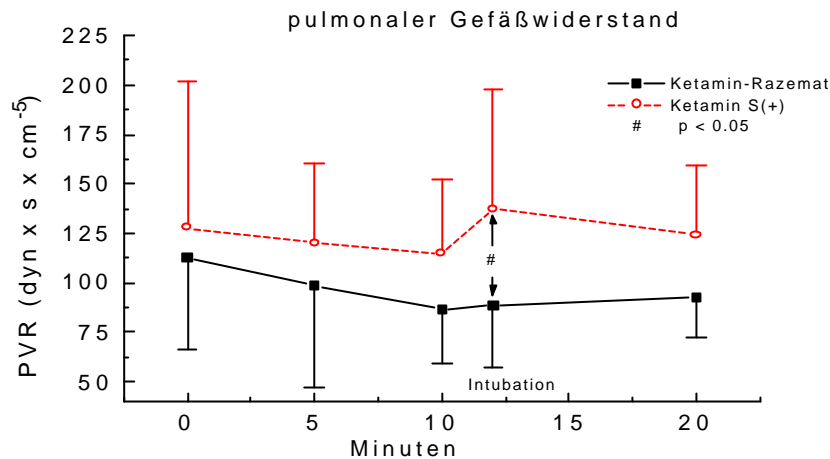


Abb. 22

Der **pulmonale Gefäßwiderstand** (PVR) [Abb. 22] verringerte sich diskret während der ersten drei Meßzeitpunkte in beiden Gruppen, stieg dann beim S-(+)-Ketamin von  $115 \pm 37 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  von der 10. Minute auf  $138 \pm 61 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  zum Zeitpunkt der Intubation und wies hier einen Gruppenunterschied zu Ketamin-Razemat ( $p < 0.05$ ) auf.

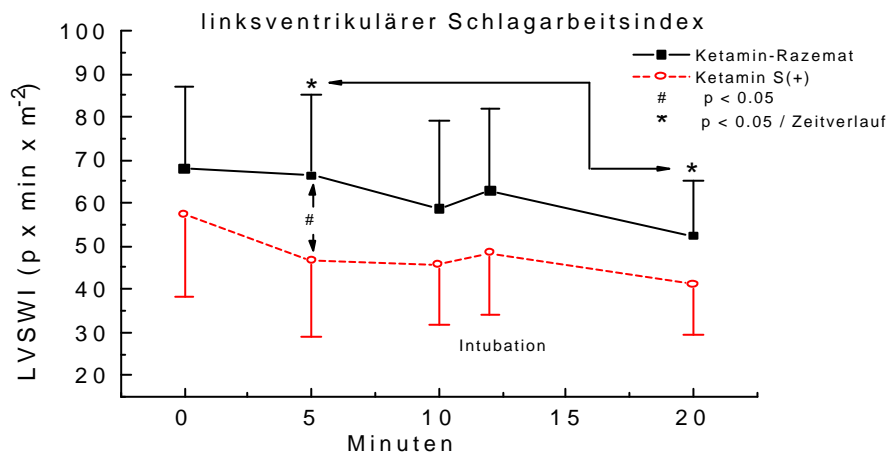


Abb. 23

Der **linksventrikuläre Schlagarbeitsindex** (LVSWI) [Abb. 23] ging unter S-(+)-Ketamin um 23% vom Ausgangswert von  $57,4 \pm 19,4 \text{ p} \cdot \text{min} \cdot \text{m}^{-2}$  auf  $46,7 \pm 17,9 \text{ p} \cdot \text{min} \cdot \text{m}^{-2}$  zurück und hatte zum zweiten Meßzeitpunkt einen signifikanten Gruppenunterschied gegenüber dem Ketamin-Razemat. Ketamin-Razemat bewirkte eine gleichmäßige Reduzierung des linksventrikulären Schlagarbeitsindex während des Untersuchungszeitraumes, statistisch signifikant zwischen der 5. und 20. Minute des Beobachtungszeitraumes.

Der **rechtsventrikuläre Schlagarbeitsindex** (RVSWI) [Abb. 24] zeigte über den gesamten Untersuchungszeitraum und innerhalb der Gruppen keine signifikanten Abweichungen. So nahm der RVSWI in der Ketamin-Razemat Gruppe geringfügig und kontinuierlich während des Meßzeitraumes ab, unter S-(+)-Ketamin kam es bis auf einem leichten Anstieg zum Zeitpunkt der Intubation zu einem ähnlichen Kurvenverlauf.

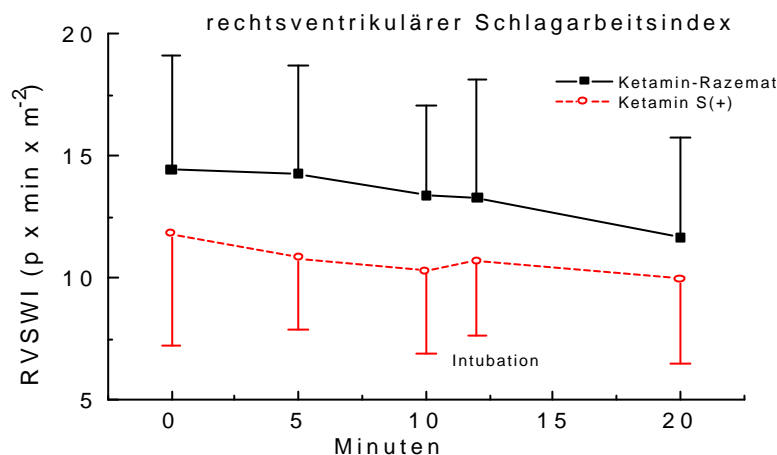


Abb. 24

### Zusammenfassung der Ergebnisse Studie I:

Die Herzfrequenz verhielt sich während der Einleitungsphase zunächst konstant. Die Intubation führte zu einem signifikanten Anstieg der Herzfrequenz in der Ketamin-Razemat Gruppe, die S-(+)-Ketamin Gruppe verhielt sich gleichsinnig ( $p > 0,05$ ). Zum Ende des Beobachtungszeitraumes nach 20 Minuten sank die Herzfrequenz wieder auf das Ausgangsniveau ab.

Der systolische arterielle Blutdruck sank während der ersten 10 Minuten der Einleitungsphase, der mittlere und diastolische arterielle Blutdruck zeigten hierbei einen konstanten Verlauf. Zum Zeitpunkt der Intubation stiegen der systolische, mittlere und diastolische arterielle Blutdruck signifikant in beiden Gruppen an. Zum Ende des Beobachtungszeitraumes nach 20 Minuten sanken sie jeweils etwas unter des Ausgangsniveaus ab. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden nicht. Der pulmonalarterielle Mitteldruck und der pulmonalkapillare Verschlußdruck verhielten sich bis auf ein leichtes

Abfallen zum Ende des Meßzeitraumes konstant. Der zentralvenöse Blutdruck stieg anfänglich in beiden Gruppen während der Einleitungsphase und fiel zum Ende der Messung auf das Ausgangsniveau ab. Der systolische- und diastolische rechtsventrikuläre Blutdruck zeigte keine signifikanten Unterschiede im Verlauf. Das Herzzeitvolumen sank in der S-(+)-Ketamin Gruppe am Anfang der Einleitungsphase. Hierbei zeigte sich zum zweiten Meßzeitpunkt nach 5 Minuten ein signifikanter Gruppenunterschied zu Ketamin-Razemat, welches sich im Gegensatz zum S-(+)-Ketamin zunächst konstant, dann mit einem Anstieg und signifikanten Gruppenunterschied zum Zeitpunkt der Intubation verhielt. Gleich gesinnt verlief die Meßkurve des Herzindex. Die rechtsventrikuläre Auswurffraktion, das enddiastolische- und endsystolische Volumen des rechten Ventrikels zeigten keine signifikanten Unterschiede im Beobachtungszeitraum. Das Schlagvolumen des rechten Ventrikels fiel in der S-(+)-Ketamin Gruppe während der ersten 5 Minuten ab und zeigte zu diesem Meßzeitpunkt einen signifikanten Unterschied zu der Ketamin-Razemat Gruppe. Der endsystolische- und enddiastolische Volumenindex des rechten Ventrikels zeigte keine signifikanten Veränderungen. Der Schlagvolumenindex sank in der S-(+)-Ketamin Gruppe am Anfang der Einleitungsphase und hatte einen signifikanten Unterschied zu der Ketamin-Razemat Gruppe zum zweiten Meßzeitpunkt. Im gleichen Zeitraum stieg der systemische Gefäßwiderstand in der S-(+)-Ketamin Gruppe und hatte hier einen signifikanten Gruppenunterschied zu dem Ketamin-Razemat. Zum Zeitpunkt der Intubation stieg der pulmonale Gefäßwiderstand in der S-(+)-Ketamin Gruppe an und unterschied sich signifikant von der Ketamin-Razemat Gruppe. Der linksventrikuläre Schlagarbeitsindex sank während der ersten 5 Minuten in der S-(+)-Ketamin Gruppe und verhielt sich im weiteren Verlauf konstant, während der linksventrikuläre Schlagarbeitsindex in der Ketamin-Razemat Gruppe kontinuierlich sank. Der rechtsventrikuläre Schlagarbeitsindex verhielt sich in beiden Gruppen konstant.

### 3.2 Ergebnisse der Studie II

Die **Herzfrequenz** (HF) [Abb. 25] fiel unter Ketamin-Razemat zwischen der 3. und 6. Minute im Mittel von  $79.8 \pm 9.4$  /min auf  $74.9 \pm 9.4$  /min ab und unterschied sich im weiteren Verlauf signifikant von der Kontrollgruppe. In der S-(+)-Ketamin Gruppe zeichnete sich ein gleichmäßiger Verlauf der Herzfrequenz ab, jedoch mit statistisch signifikantem Unterschied zur Plazebogruppe, die einen geringen Anstieg der Herzfrequenz zwischen den ersten zwei Meßzeitpunkten aufwies. Statistisch signifikante Unterschiede im Zeitverlauf fanden sich in keiner der drei Gruppen.

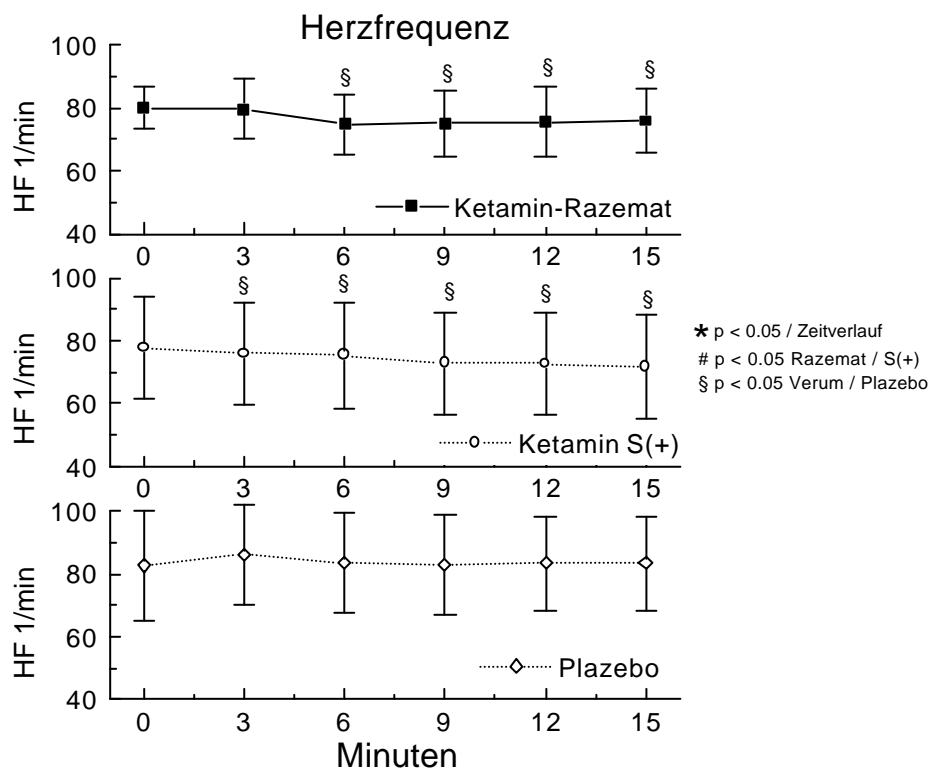


Abb. 25



Der **systolische arterielle Blutdruck** (SAP) [Abb. 26] verminderte sich signifikant in der Ketamin-Razemat Gruppe um 13% vom Ausgangswert zum zweiten Meßzeitpunkt nach 6 Minuten und unterschied sich hierbei auch statistisch signifikant zur Kontrollgruppe. In der S-(+)-Ketamin Gruppe zeigte sich ein geringer, kontinuierlicher Abfall des SAP um 6.7% zwischen den ersten drei Meßzeitpunkten. Dabei zeigte sich nach 6 Minuten ein signifikanter Gruppenunterschied zur Plazebomedikation. In der S-(+)-Ketamin und der Plazebo Gruppe waren Unterschiede im Zeitverlauf nicht signifikant.

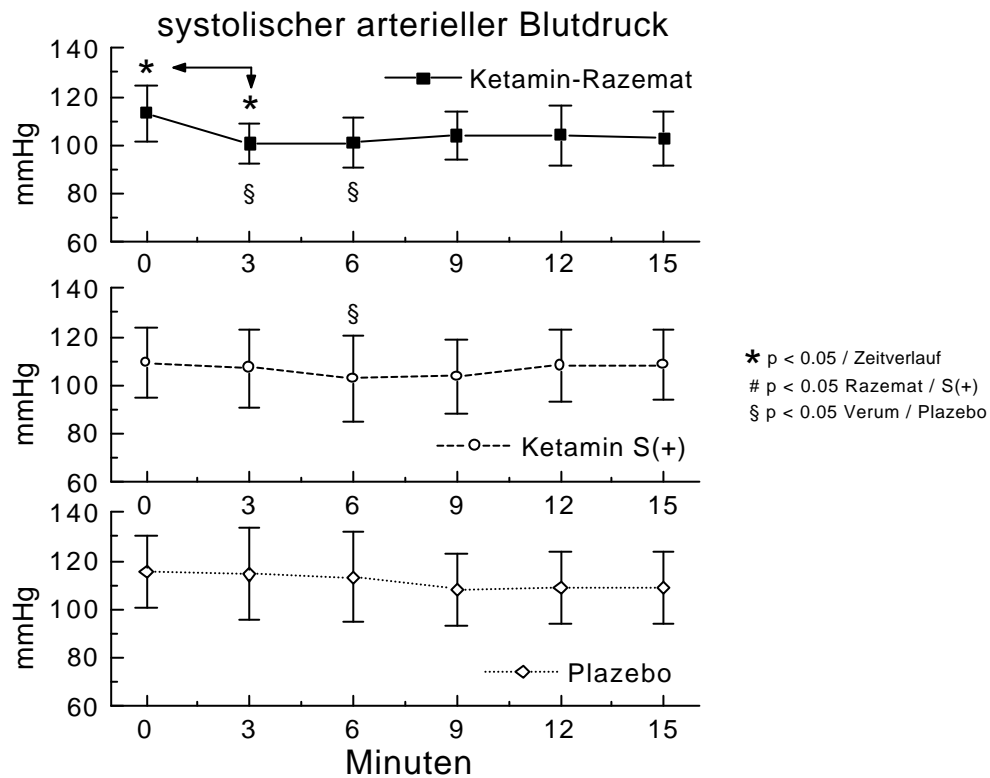


Abb. 26

Ein ähnliches Verhalten zeigte sich beim **mittlerem arteriellem Blutdruck (MAP)** [Abb. 27].

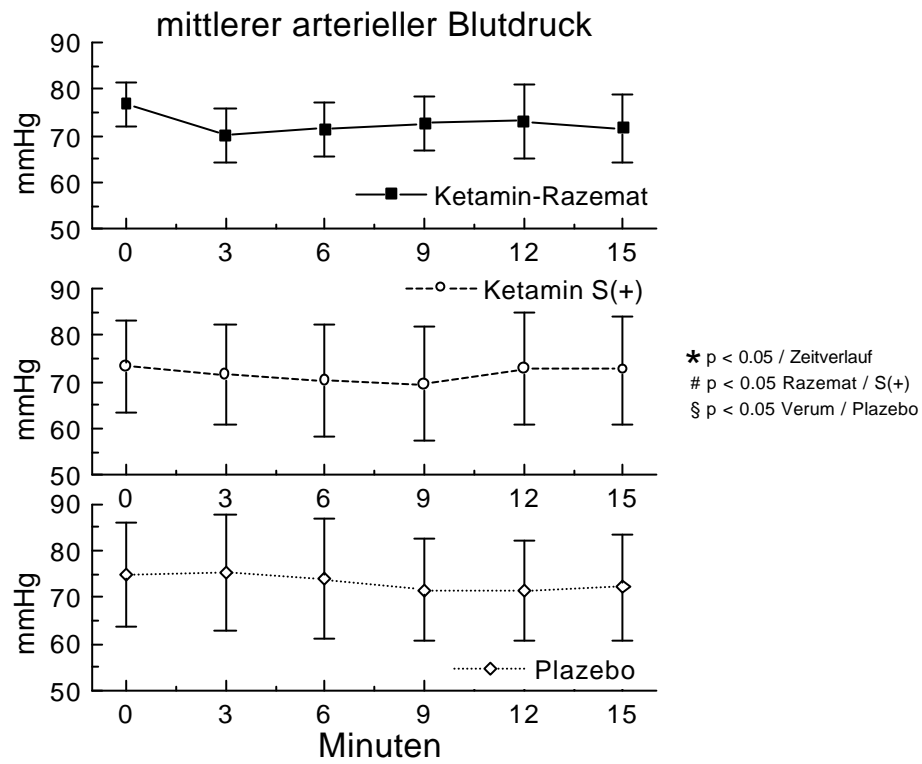


Abb. 27

Der **diastolische arterielle Blutdruck** (DAP) [Abb. 28] verlief konstant. MAP und DAP wiesen weder unter den Gruppen noch im Zeitverlauf statistisch signifikante Unterschiede auf.

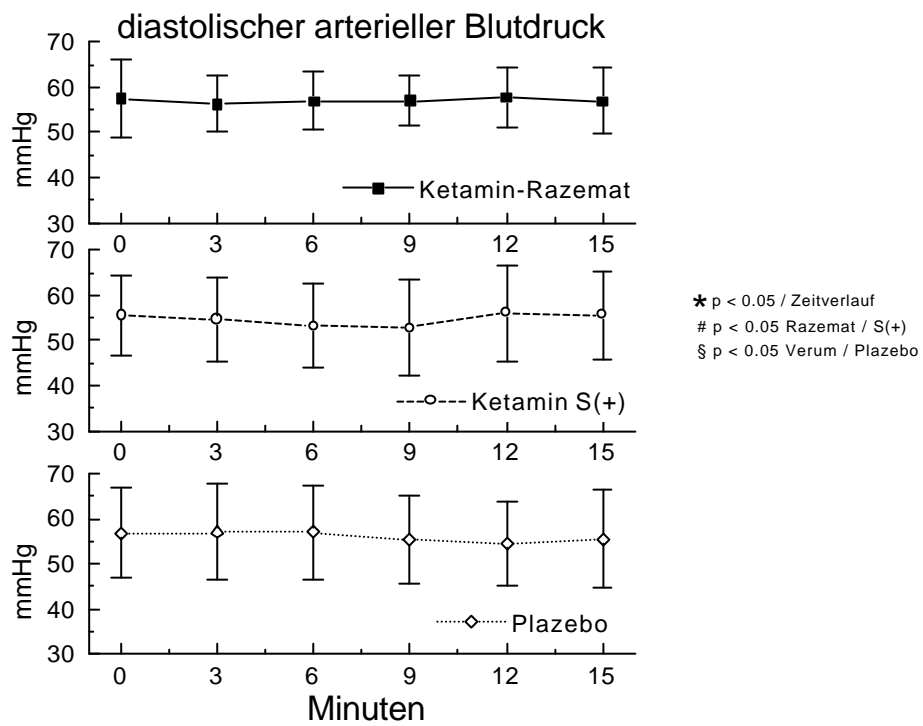


Abb. 28

Der **pulmonalarterielle Mitteldruck** (PAPm) [Abb. 29] verringerte sich unter S-(+)-Ketamin in den ersten 6 Minuten nach Applikation, stieg dann signifikant im weiteren Verlauf von  $14.9 \pm 2.2$  mmHg auf  $16,6 \pm 2,2$  mmHg nach 15 Minuten an. Die S-(+)-Ketamin Gruppe unterschied sich zu allen Meßzeitpunkten von der Kontrollgruppe, zum 6 Minutenwert auch von der Ketamin-Razemat Gruppe. Weder bei Ketamin-Razemat noch bei der Plazebomedikation fanden sich signifikante Unterschiede im Zeitverlauf.

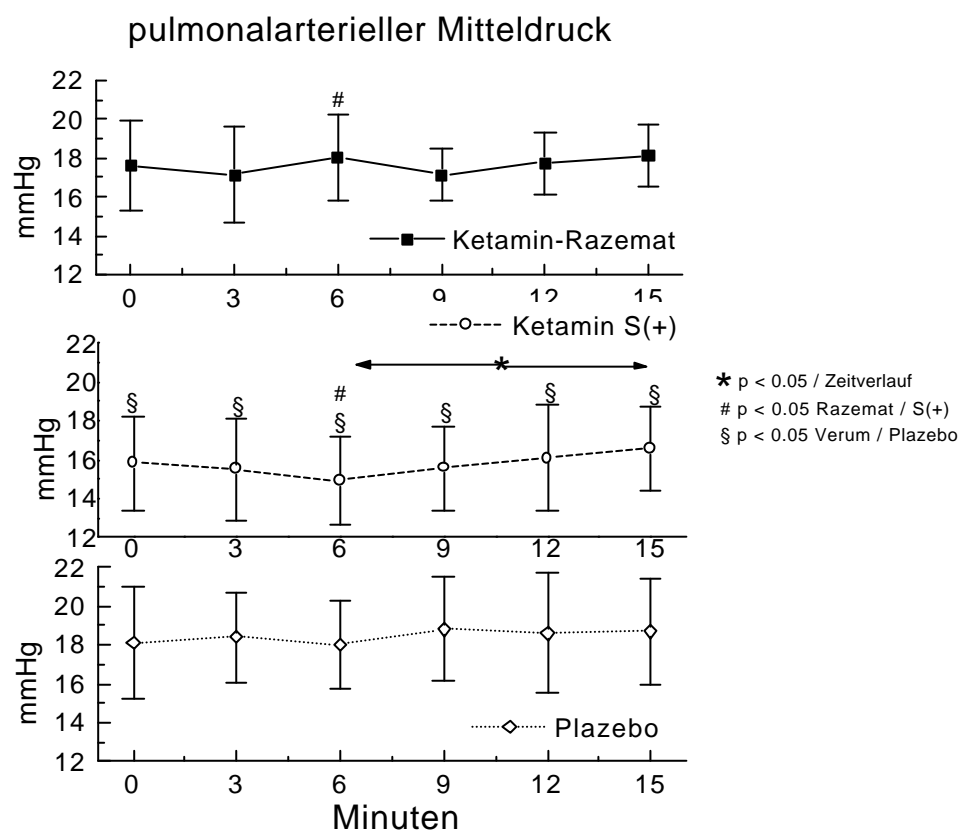


Abb. 29

Der **pulmonalkapillare Verschußdruck** (PCWP) [Abb. 30] wies unter Ketamin-Razemat sowie in der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede im Zeitverlauf auf. Das S-(+)-Ketamin verhielt sich in den ersten 6 Minuten der Untersuchung konstant, stieg dann signifikant von  $9,3 \pm 1,9$  mmHg auf  $11,2 \pm 1,5$  mmHg zum letzten Meßzeitpunkt nach 15 Minuten an. Zum 2. und 3. Meßzeitpunkt bestand zur Ketamin-Razemat-Gruppe und während der ersten 12 Minuten gegenüber der Kontrollgruppe ein signifikanter Gruppenunterschied.

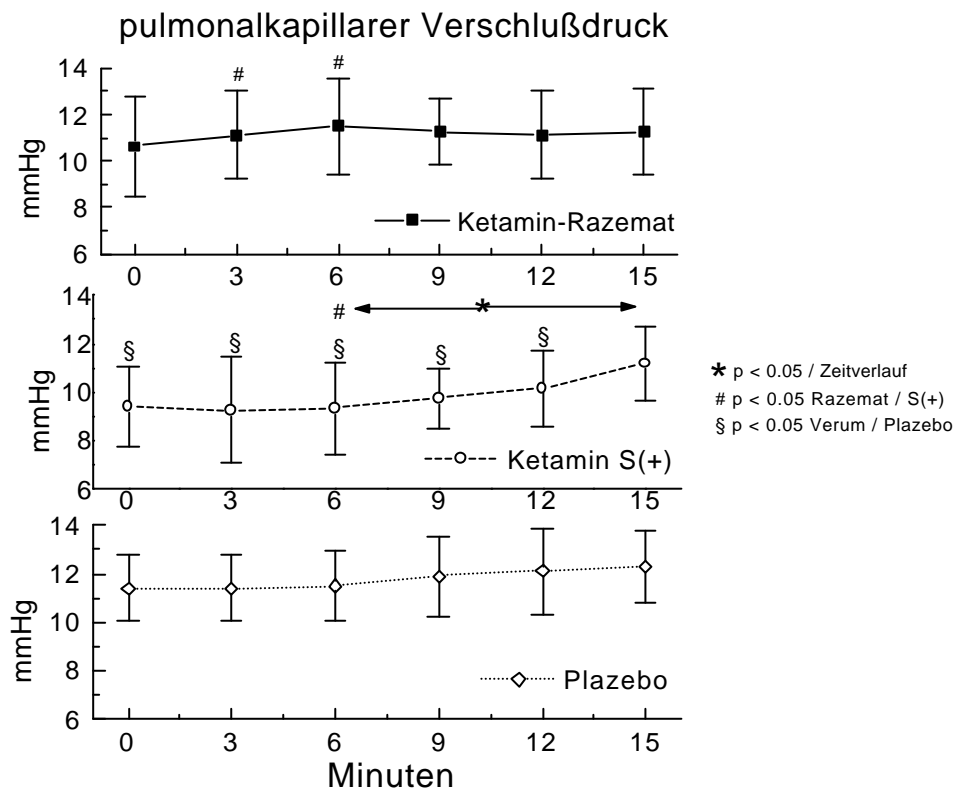


Abb. 30

**Zentralvenöser Druck (CVP)** [Abb. 31]: Beide Verumgruppen zeigten über alle Meßzeitpunkte signifikante Gruppenunterschiede zur Plazebomedikation. Beim Ketamin-Razemat stieg der CVP von der 3. Minute zum nächsten Meßzeitpunkt von  $7,63 \pm 1,19$  mmHg auf  $8,25 \pm 0,89$  mmHg an und unterschied sich ab der 6. Minute bis zum Ende des Untersuchungszeitraums statistisch signifikant von der S-(+)-Ketamin Gruppe, die einen gleichmäßigen Verlauf des zentralen Venendrucks verzeichnete.

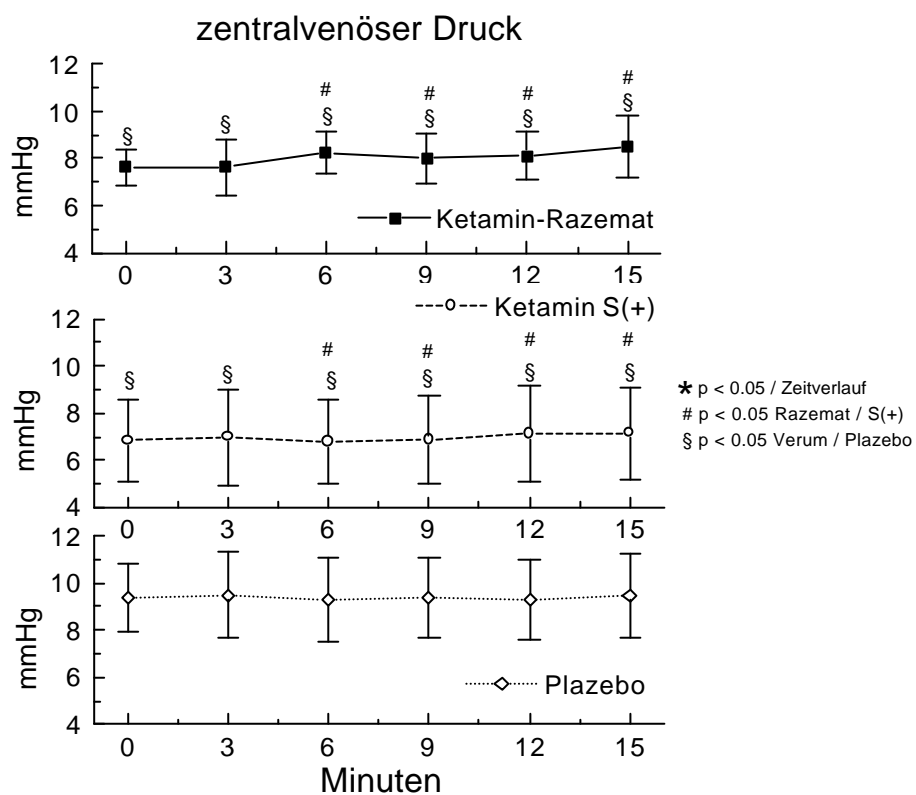


Abb. 31

**Herzzeitvolumen (CO) [Abb. 32] und Herzindex (CI) [Abb. 33], als Bezugsgröße des Herzzeitvolumens auf die Körperoberfläche, hatten in beiden Verum-Medikationen über den gesamten Meßzeitraum signifikante Gruppenunterschiede zur Kontrollgruppe, nicht jedoch untereinander. Im Zeitverlauf fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den untersuchten Gruppen.**

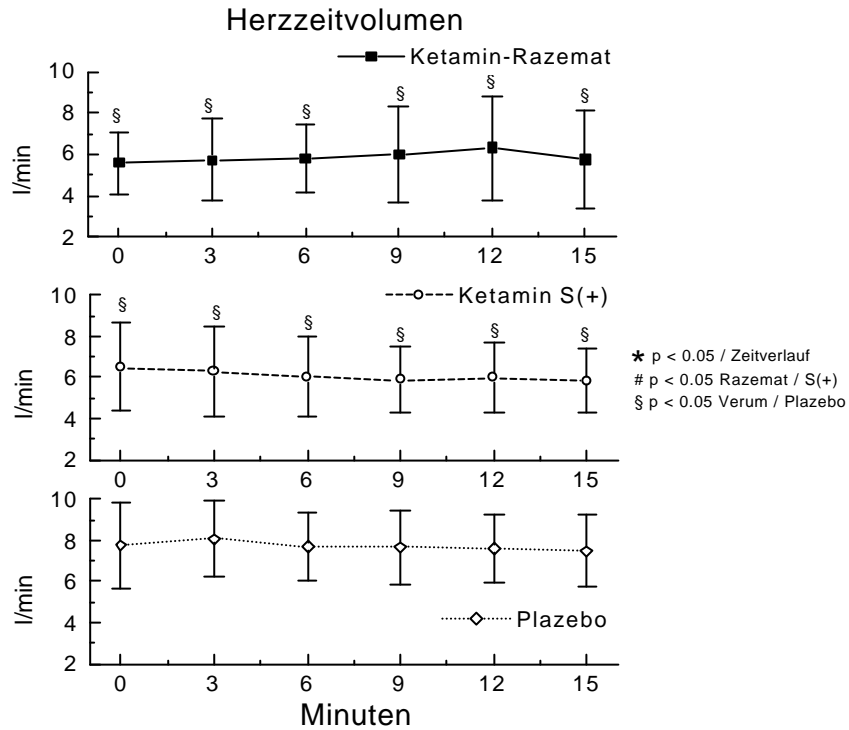


Abb. 32

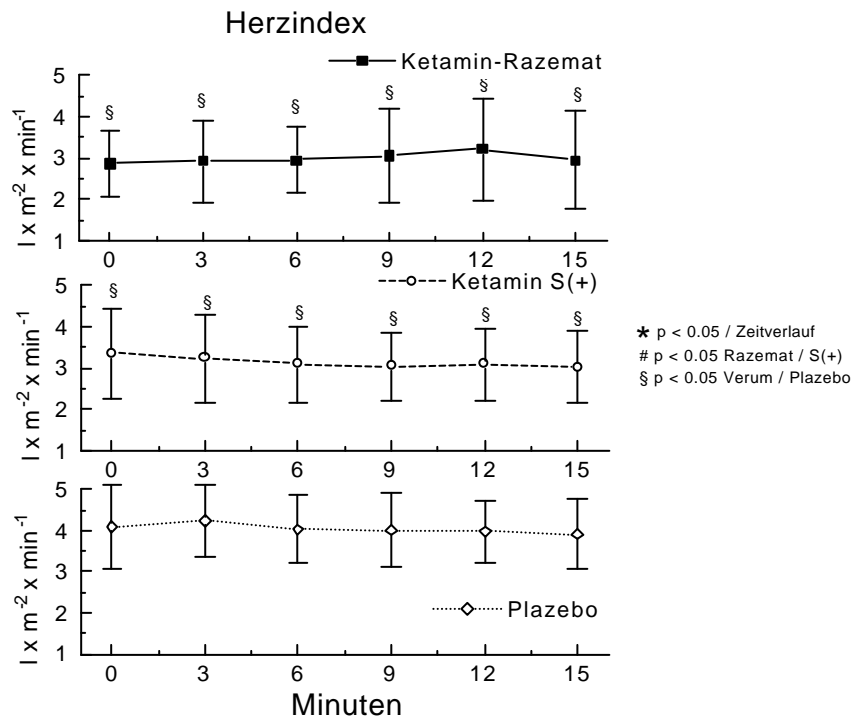
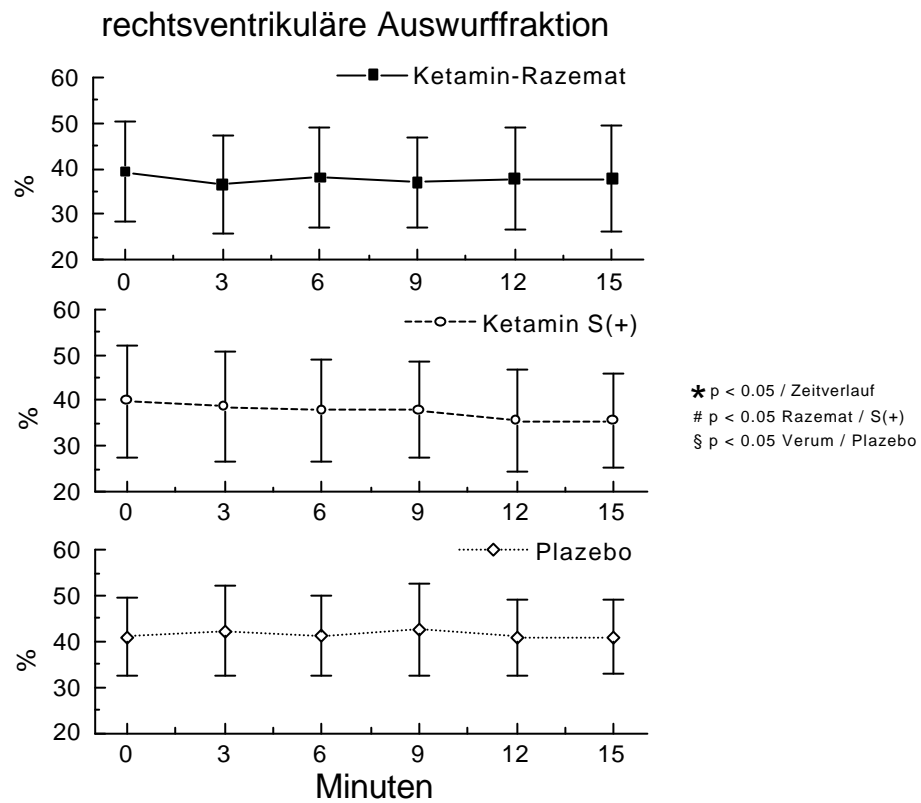


Abb. 33

Die **rechtsventrikuläre Auswurffraktion** (RVEF) [Abb. 34] wies zwischen den drei untersuchten Gruppen untereinander sowie im Zeitverlauf keine signifikanten Unterschiede auf.



*Abb. 34*



Das **Schlagvolumen des rechten Ventrikels (SV)** [Abb. 35] wies zum Ausgangswert einen signifikanten Gruppenunterschied von Ketamin-Razemat zu S-(+)-Ketamin sowie zu der Kontrollgruppe auf. Weitere Gruppenunterschiede der Ketamin-Razemat-Gruppe gegenüber der Placebomedikation fanden sich zu dem 2., 3., 4., und 6. Meßzeitpunkt. Signifikante Unterschiede im Zeitverlauf fanden sich in keiner der untersuchten Gruppen.

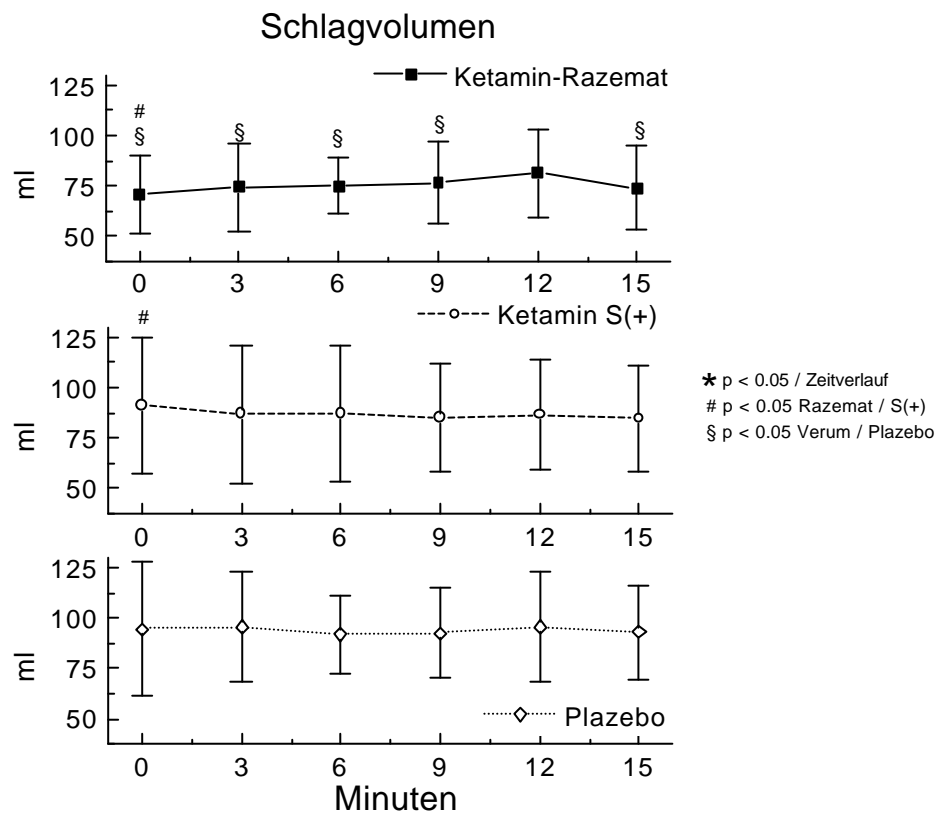


Abb. 35

Beim **enddiastolischen Volumen** (EDV) [Abb. 36] des rechten Ventrikels bestand in der Ketamin-Razemat Gruppe ein signifikant niedrigeres Ausgangsniveau von  $187 \pm 46$  ml gegenüber  $244 \pm 117$  ml in der Kontrollgruppe und  $233 \pm 80$  ml in der S-(+)-Ketamin Gruppe. Nach 3 Minuten stieg das enddiastolische Volumen im Mittel auf  $210 \pm 55$  ml an und zeigte im weiteren, ähnlich wie in den zu vergleichenden Gruppen, einen konstanten Verlauf über den beobachteten Meßzeitraum.

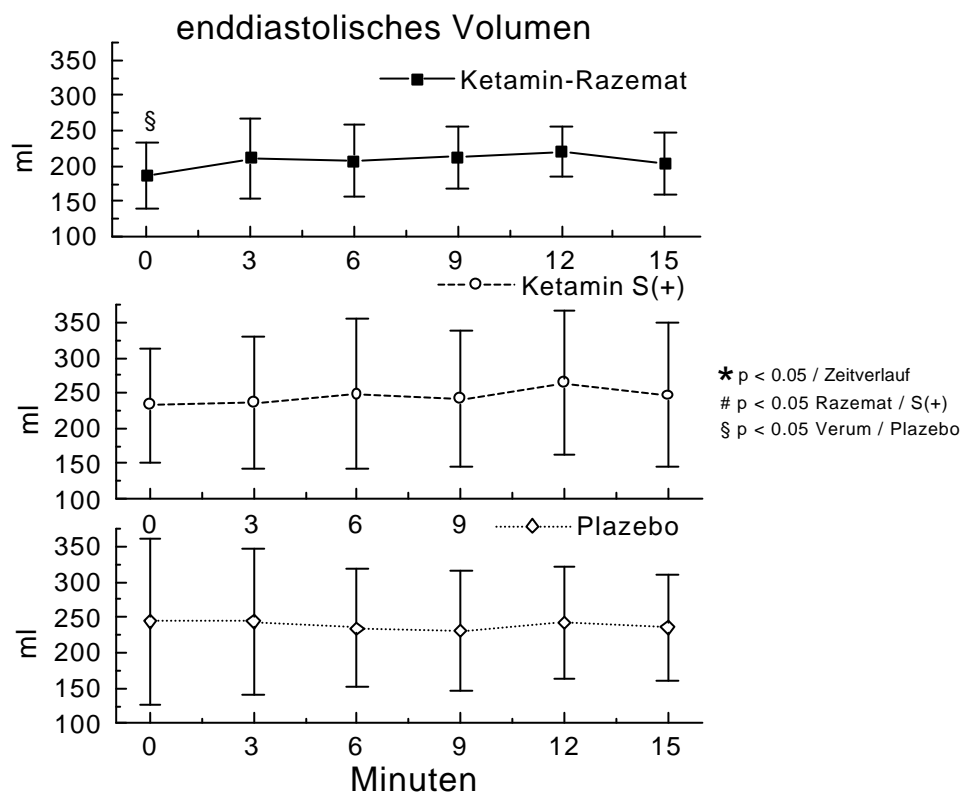


Abb. 36

Das **endsystolische Volumen** (ESV) [Abb. 37] stieg bei S-(+)-Ketamin kontinuierlich um 17,3% über den Zeitverlauf an, unterschied sich nach 12 Minuten statistisch signifikant zum Ausgangswert und hatte zum letzten Meßzeitpunkt nach 15 Minuten bei Werten von  $170 \pm 96$  ml im Vergleich zu Ketamin-Razemat mit  $129 \pm 48$  ml im Mittel ein signifikant höheres Niveau. Die Kontrollgruppe zeigte im Verlauf keine auffälligen Schwankungen.

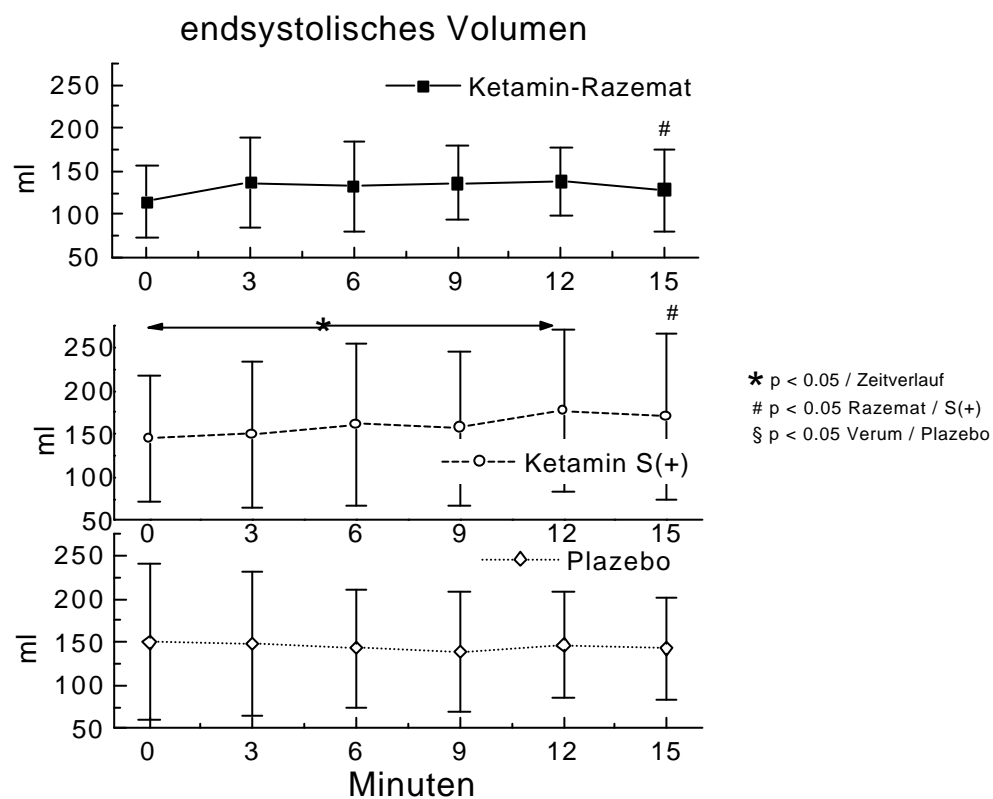


Abb. 37

Der **Schlagvolumenindex** (SVI) [Abb. 38], als Bezugsgröße des Schlagvolumens auf die Körperoberfläche, hatte einen dem Schlagvolumen entsprechenden Kurvenverlauf. In der Ketamin-Razemat-Gruppe bestanden zu allen Zeitpunkten signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe. In dieser Gruppe lag ein mit  $36 \pm 10 \text{ ml} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$  gegenüber  $50 \pm 17 \text{ ml} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$  bei der Plazebomedikation niedrigeres Ausgangsniveau vor. Im weiteren Verlauf stieg der Schlagvolumenindex in der Razemat-Gruppe leicht an und erreichte nach 12 Minuten mit  $42 \pm 11 \text{ ml} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$  sein Maximum. Nach 3 Minuten unterschied sich Ketamin-Razemat statistisch signifikant von der S-(+)-Ketamin Gruppe. Unterschiede im Zeitverlauf waren in den beobachteten Gruppen nicht statistisch belegbar.

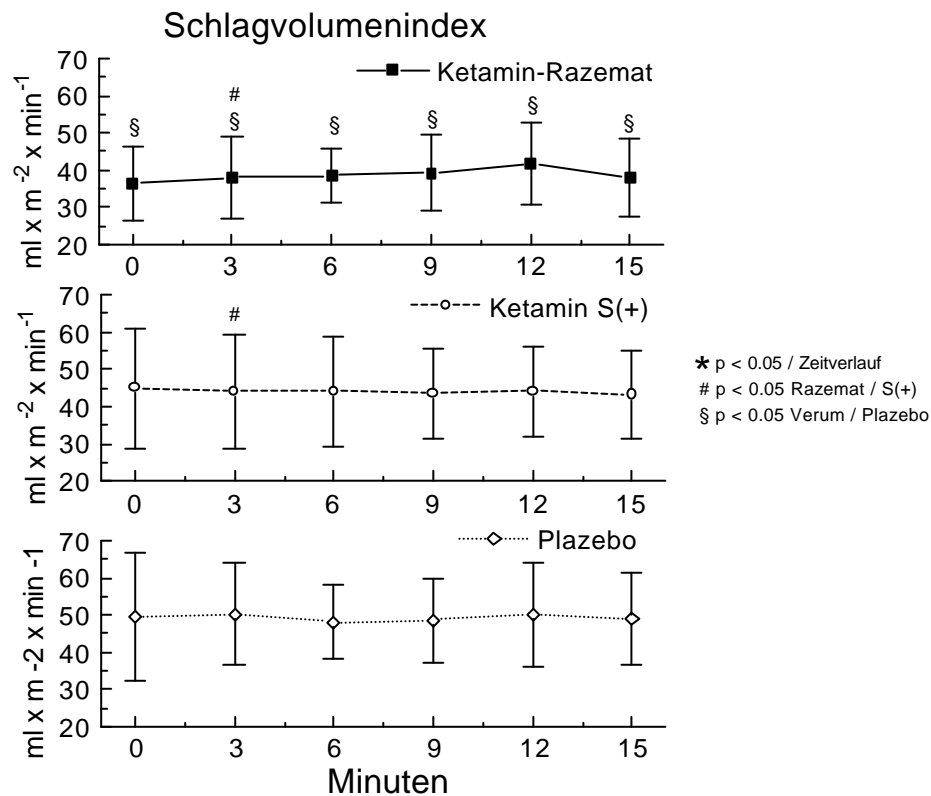


Abb. 38

Der **enddiastolische Volumenindex** (EDVI) [Abb. 39] unterschied sich im Ausgangswert signifikant zwischen Ketamin-Razemat und der Kontrollgruppe.

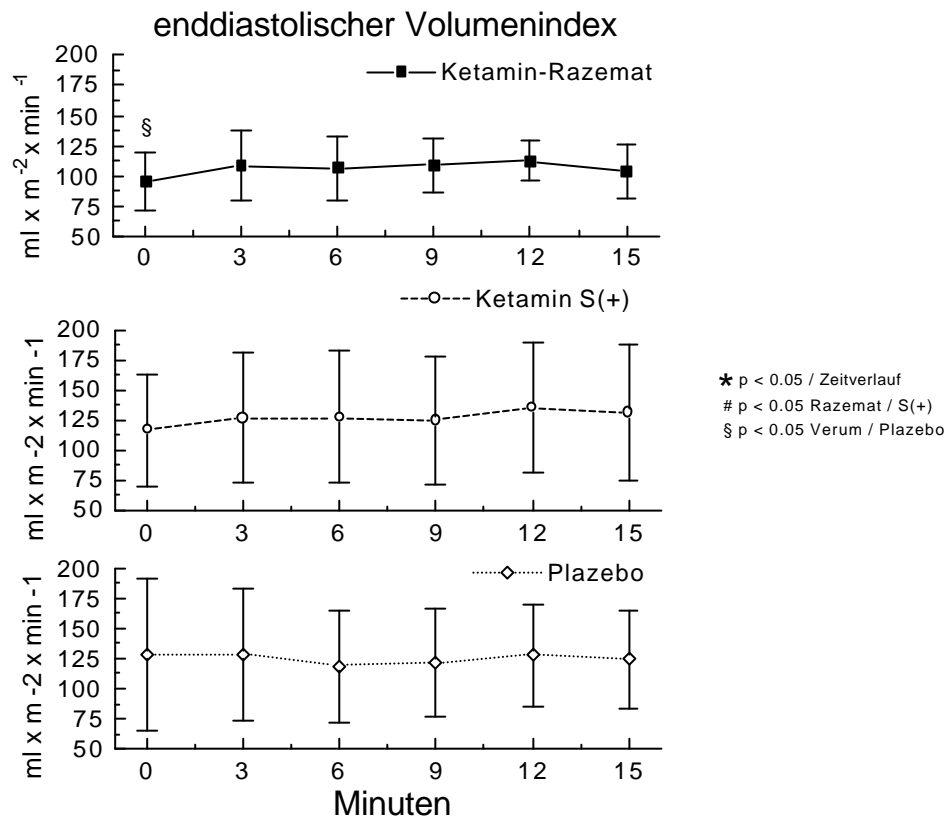


Abb. 39

Der **endsystolische Volumenindex** (ESVI) [Abb. 40] zeigte 15 Minuten nach Medikamentengabe einen signifikanten Gruppenunterschied zwischen Ketamin-Razemat und S(+)-Ketamin. In der Ketamin-Razemat Gruppe fanden sich beim EDVI sowie beim ESVI in den ersten 3 Minuten ein geringer Anstieg der Werte, die im weiteren Beobachtungszeitraum von der 12. zur 15. Minute auf das Ausgangsniveau zurück gingen. Unter S(+)-Ketamin fanden sich ein geringer Anstieg der Werte über den beobachteten Meßzeitraum. In allen Gruppen bestanden jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede im Zeitverlauf.

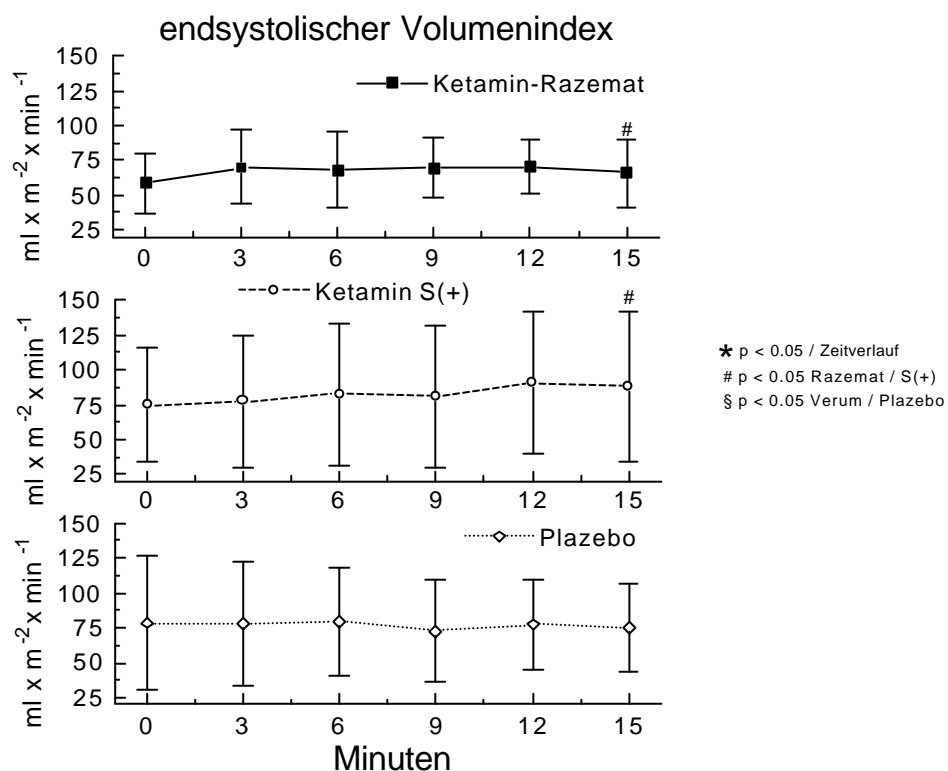


Abb. 40

Der **systemische Gefäßwiderstand** (TSR) [Abb. 41] behielt während der Untersuchung über den Meßzeitraum unter S-(+)-Ketamin und Plazebomedikation das Niveau des Ausgangswertes, wobei sich die Verumgruppen über den gesamten Meßzeitraum signifikant zur Kontrollgruppe unterschieden. Ketamin-Razemat hatte als Ausgangswert mit  $1078 \pm 389 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-5}$  gegenüber S-(+)-Ketamin mit  $886 \pm 291 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-5}$  und im Vergleich von  $730 \pm 234 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-5}$  in der Kontrollgruppe ein höheres Ausgangsniveau und unterschied sich statistisch signifikant zur S-(+)-Ketamin Gruppe. Nach 3 Minuten fiel der TSR auf  $970,88 \pm 332,97 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-5}$  ab und war im weiteren Verlauf wie in den zu vergleichenden Gruppen ohne wesentliche Veränderung.

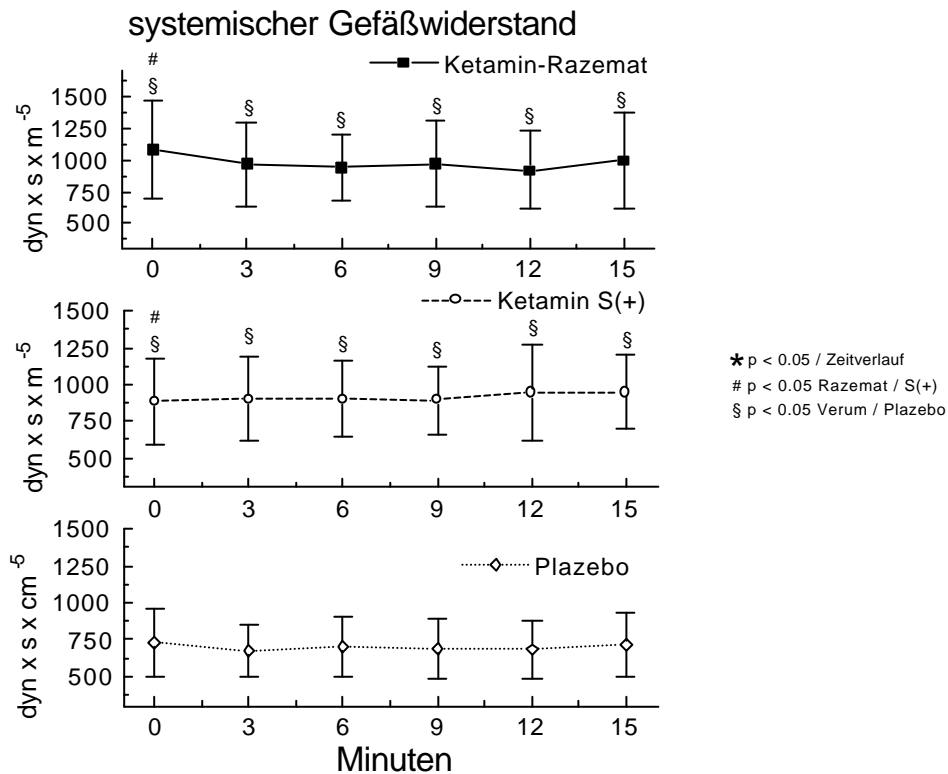


Abb. 41

Der **pulmonale Gefäßwiderstand** (PVR) [Abb. 42] war zu Beginn der Messungen mit  $105 \pm 36 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-5}$  unter Ketamin-Razemat signifikant höher als in der Placebogruppe mit  $76 \pm 40 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-5}$ , fiel zur 3. Minute um 18 % auf  $89 \pm 32 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-5}$  und stieg zwischen der 12. und 15. Minute auf  $102 \pm 35 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-5}$  an. Unter S-(+)-Ketamin und mit Placebomedikation zeigten sich im Meßzeitraum keine signifikanten Unterschiede.

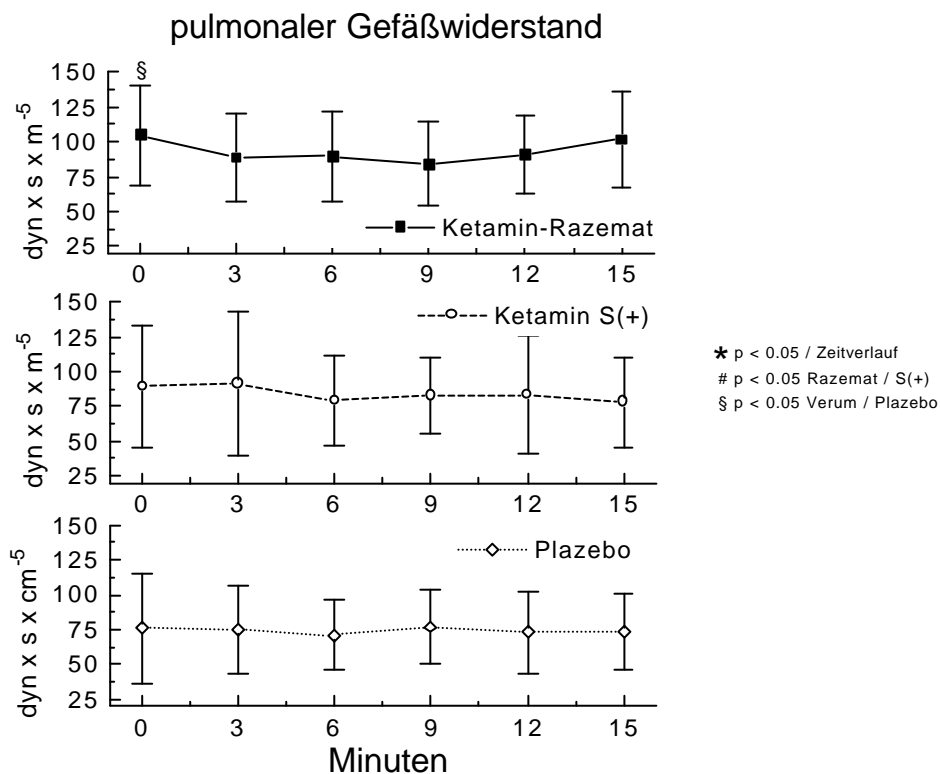


Abb. 42



Bei dem **linksventrikulären Schlagarbeitsindex** (LVSWI) [Abb. 43] waren die Zeitverläufe in den beobachteten Gruppen ohne signifikante Unterschiede. Patienten unter Ketamin-Razemat Medikation unterschieden sich während der ersten 6 Minuten signifikant zur Placebogruppe. Die Werte lagen zum ersten Meßzeitpunkt im Mittel mit  $32 \pm 8 \text{ p} \cdot \text{min} \cdot \text{m}^{-2}$  um 28% niedriger als in der Placebogruppe mit  $42 \pm 16 \text{ p} \cdot \text{min} \cdot \text{m}^{-2}$  und um 22% niedriger als in der S-(+)-Ketamin Gruppe mit  $40 \pm 15 \text{ p} \cdot \text{min} \cdot \text{m}^{-2}$ . Es zeigte sich im weiteren Verlauf ein mäßiger Anstieg unter Ketamin-Razemat, Patienten unter S-(+)-Ketamin- und unter Placebomedikation verzeichneten ein geringes Abfallen des linksventrikulären Schlagarbeitsindex.

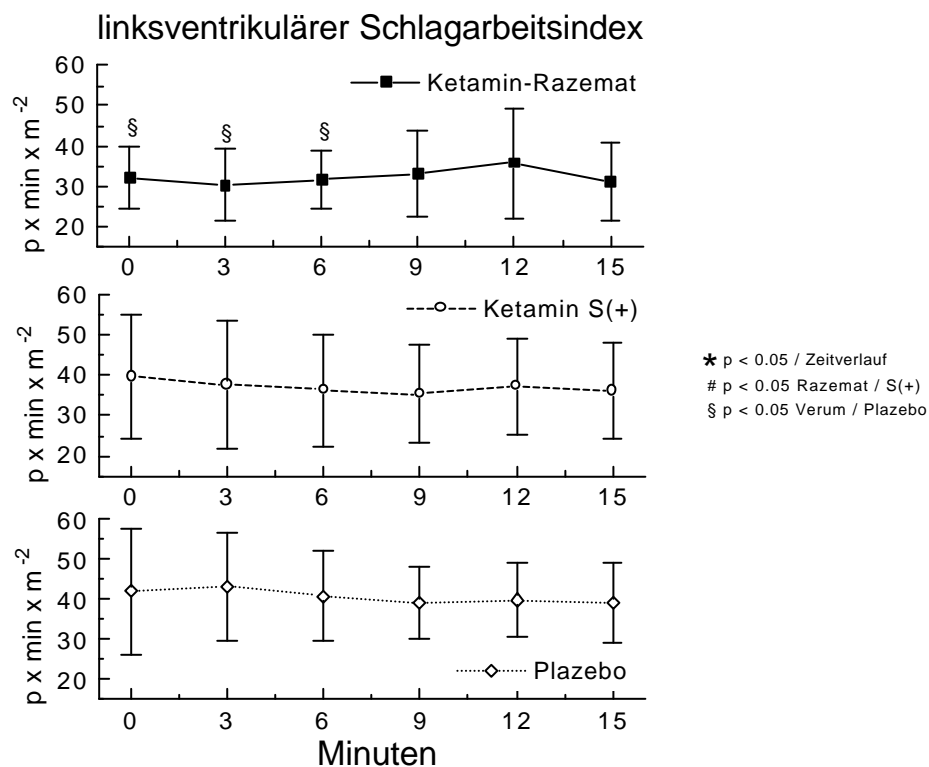


Abb. 43

Der **rechtsventrikuläre Schlagarbeitsindex** (RVSWI) [Abb. 44] reduzierte sich während der ersten 6 Minuten in der S-(+)-Ketamin Gruppe von  $5,7 \pm 2,7 \text{ p} \cdot \text{min} \cdot \text{m}^{-2}$  auf  $4,4 \pm 2,6 \text{ p} \cdot \text{min} \cdot \text{m}^{-2}$  und stieg nach 9 Minuten bis zum Ende wieder auf das Ausgangsniveau an. Ketamin-Razemat und die Plazebomedikation zeigten konstante Werte über den beobachteten Zeitraum. Statistisch signifikante Unterschiede bestanden weder im Zeitverlauf noch zwischen den beobachteten Gruppen.

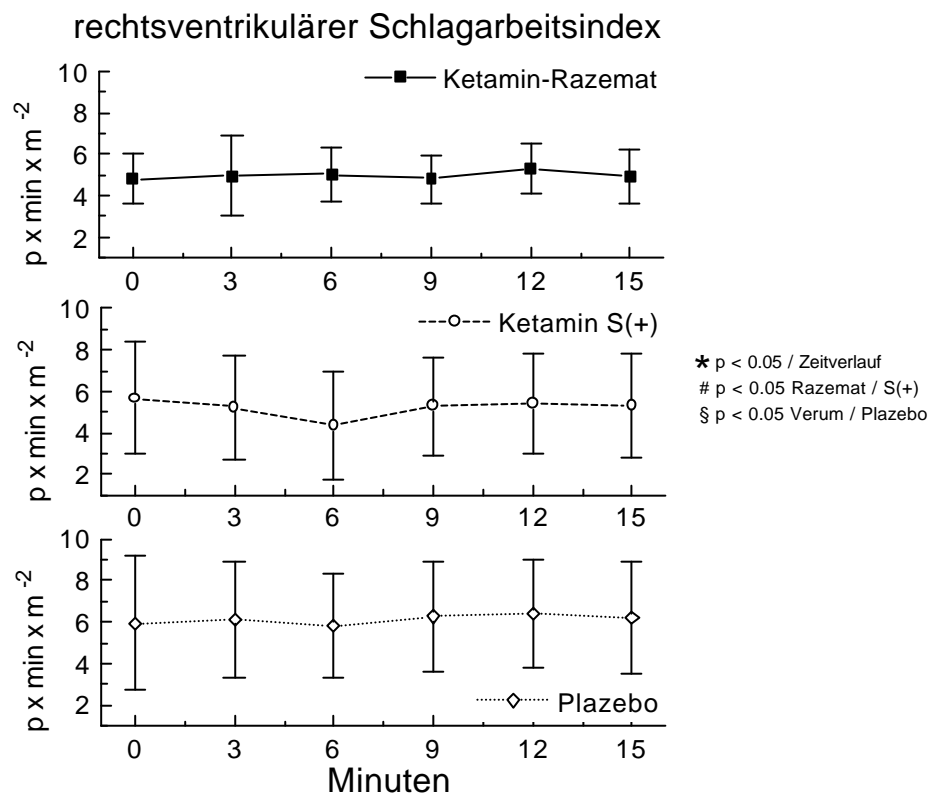


Abb. 44

Der **linksventrikuläre Druck** (LVP) [Abb. 45] verhielt sich entsprechend dem systolischem arteriellem Blutdruck. Unter Ketamin-Razemat fiel der LVP in den ersten 3 Minuten statistisch signifikant um 12% von  $106 \pm 7$  mmHg auf  $95 \pm 11$  mmHg ab, stieg im weiteren Verlauf der Messung wieder an und näherte sich zum Ende der Untersuchung an das Ausgangsniveau. Der LVP hatte unter S-(+)-Ketamin während den ersten 3 Minuten einen konstanten Verlauf, sank dann zur 6. Minute von  $102 \pm 14$  mmHg (T2) um 5% auf  $98 \pm 16$  mmHg (T3) und erreichte kontinuierlich nach 15 Minuten wieder einen Wert von  $103 \pm 14$  mmHg im Mittel. Statistisch signifikante Gruppenunterschiede fanden sich zwischen Ketamin-Razemat und der Kontrollgruppe zu den Meßzeitpunkten nach 3 und 6 Minuten sowie zwischen S-(+)-Ketamin und der Kontrollgruppe zu dem 2., 3. und 4. Meßzeitpunkt. Die Plazebomedikation zeigte ein konstantes Verhalten des linksventrikulären Druckes ohne signifikante Unterschiede im Zeitverlauf auf.

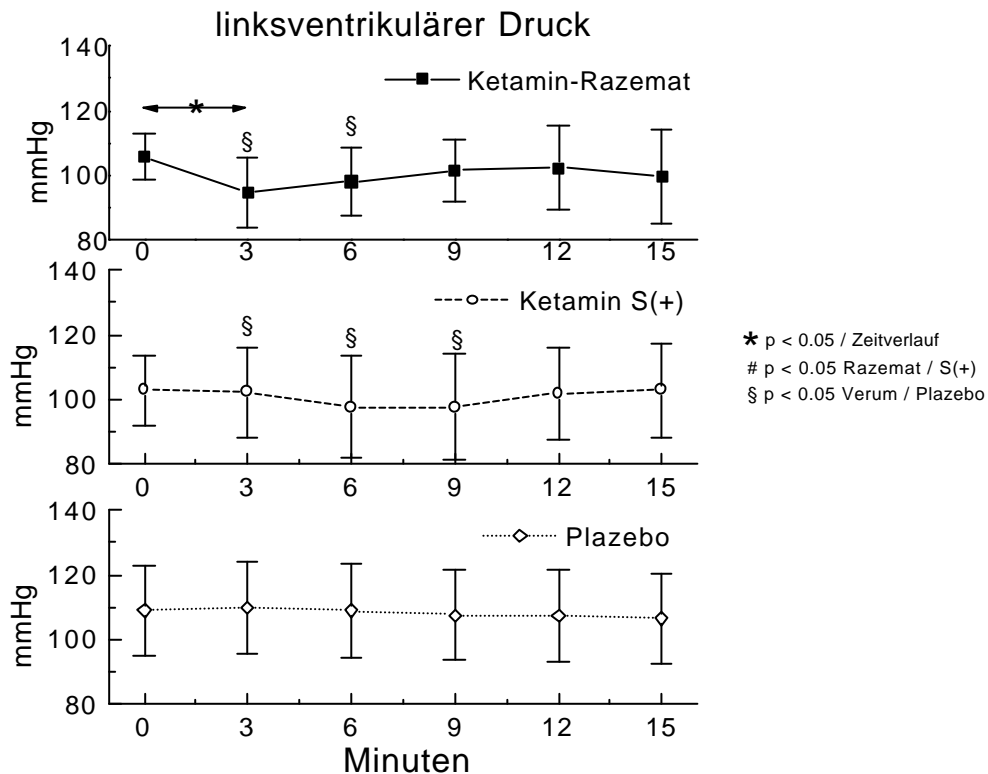


Abb. 45

Der **linksventrikuläre enddiastolische Druck** (LVEDP) [Abb. 46] stieg unter Ketamin-Razemat an und war nach 12 Minuten statistisch signifikant um 20% höher verglichen zum Ausgangswert. Vom Ausgangswert bis zur 9. Minute des Meßzeitraumes unterschied sich die Ketamin-Razemat Gruppe signifikant von der Plazebogruppe, zu den Meßzeitpunkten nach 6, 12 und 15 Minuten zu S-(+)-Ketamin, das wie die Plazebomedikation einen konstanten Verlauf über den Beobachtungszeitraum aufwies. S-(+)-Ketamin unterschied sich zu allen Meßzeitpunkten statistisch signifikant zu der Kontrollgruppe.

### linksventrikulärer enddiastolischer Druck

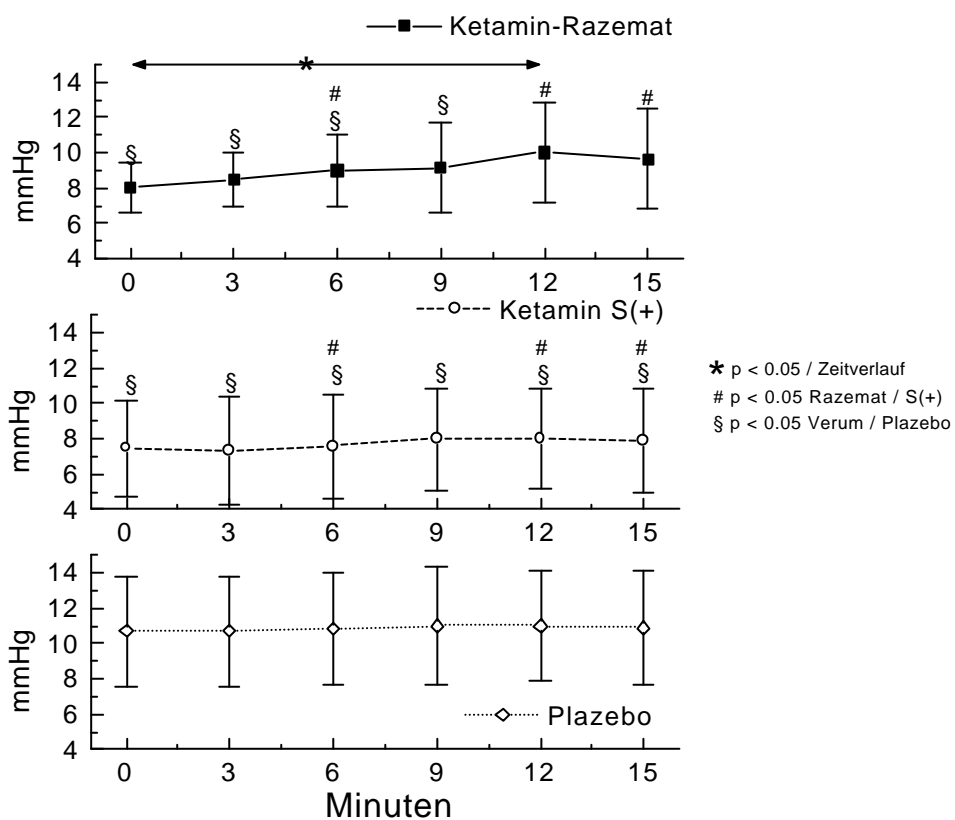


Abb. 46

Die **Kontraktilität des linken Ventrikels** (dp/dt) [Abb. 47] zeigte über den gesamten Meßzeitraum statistisch signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Verum- und der Plazebomedikation. Unter S-(+)-Ketamin nahm die Kontraktilität ab und war nach 9 Minuten signifikant im Vergleich zum Ausgangswert von  $1625 \pm 582$  mmHg/s auf  $1358 \pm 578$  mmHg/s um 20% abgesunken. Im weiteren Verlauf nahmen die Kontraktilität wieder zu und erreichte nach 15 Minuten  $1458 \pm 571$  mmHg/s.

Auch unter Ketamin-Razemat war die Kontraktilität während der ersten 3 Minuten von  $1494 \pm 475$  mmHg/s auf  $1369 \pm 488$  mmHg/s um 9% rückläufig, jedoch ohne statistische Signifikanz. Nach 6 Minuten stieg die Kontraktilität wieder auf  $1456 \pm 495$  mmHg/s an und veränderte sich nicht wesentlich im weiteren Beobachtungszeitraum. Die Kontrollgruppe hatte einen kontinuierlichen Verlauf ohne signifikante Veränderungen im Meßzeitraum. Der Ausgangswert lag hierbei im Mittel um 30 % höher als bei Ketamin-Razemat und um 19% höher als bei S-(+)-Ketamin.

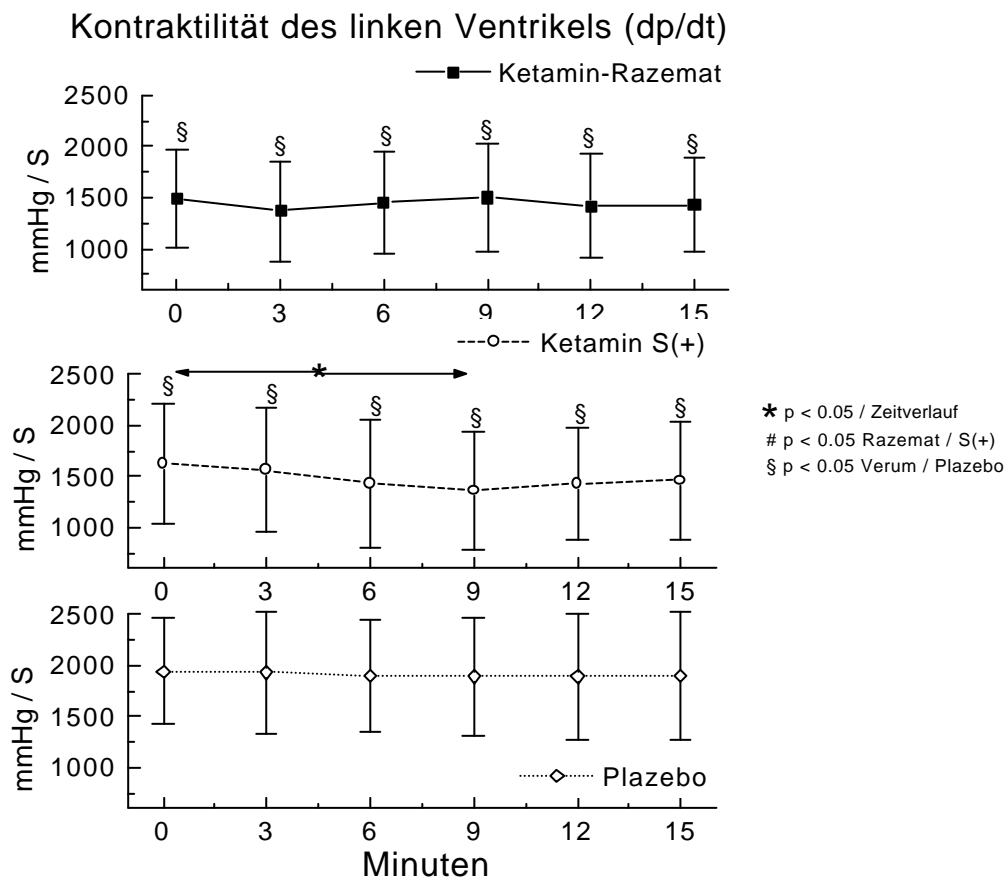


Abb. 47

Der **arterielle Sauerstoffpartialdruck** (PaO<sub>2</sub>) [Abb. 48] sank in der S-(+)-Ketamin Gruppe in den ersten 5 Minuten von  $405 \pm 75$  mmHg auf  $382 \pm 145$  mmHg und stieg im weiteren Verlauf auf  $427 \pm 86$  mmHg nach 15 Minuten an und hatte einen signifikanten Gruppenunterschied zur Plazebomedikation zum Meßzeitpunkt nach 10 Minuten, die während des beobachteten Zeitraumes eine Verminderung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes um 6% aufwies. Bei den Patienten der Ketamin-Razemat Gruppe stieg der arterielle Sauerstoffpartialdruck über den Meßzeitraum während der 15 Minuten um 6% an, unterschied sich jedoch mit geringerem Ausgangswert signifikant zu den beiden anderen Gruppen. Weiterhin bestand nach 15 Minuten ein statistisch signifikanter Unterschied zum S-(+)-Ketamin, das im Mittel um 27% höhere Sauerstoffpartialdrücke verzeichnete. Signifikante Unterschiede im Zeitverlauf konnten in keiner der drei Gruppen nachgewiesen werden.

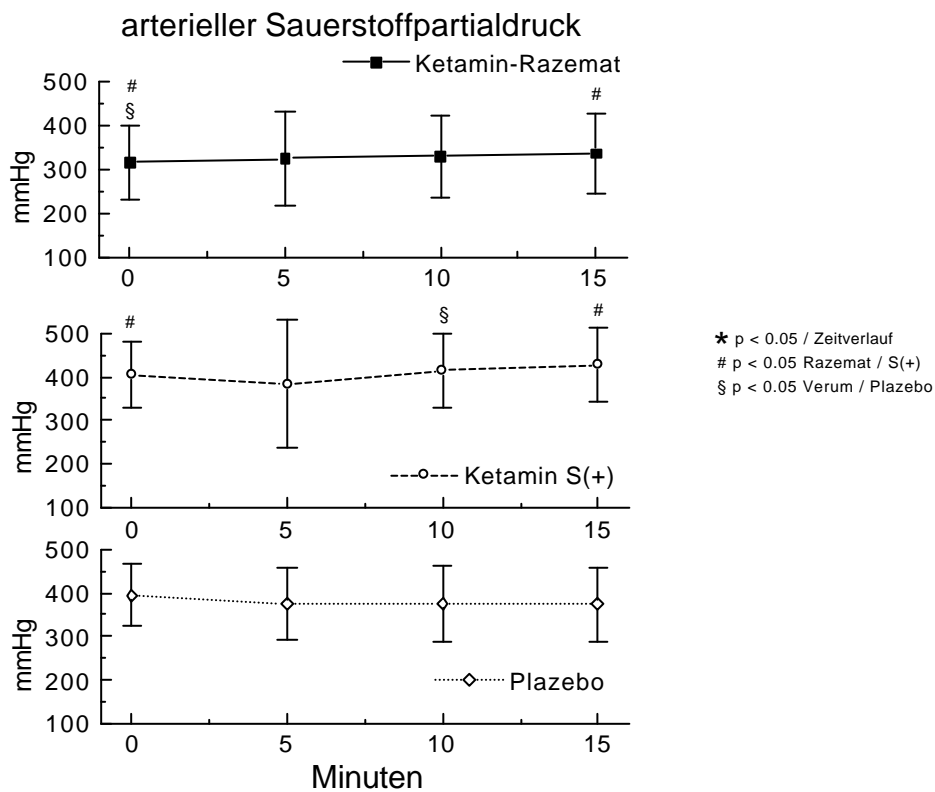


Abb. 48

Der **arterielle Kohlendioxidpartialdruck** (PaCO<sub>2</sub>) [Abb. 49] sank bei den Patienten in der S-(+)-Ketamin Gruppe nach 10 Minuten statistisch signifikant um 10% von  $38,67 \pm 5,11$  mmHg auf  $35,29 \pm 6,01$  mmHg und war nach 15 Minuten wieder leicht angestiegen. Die Ketamin-Razemat- und die Plazebo-Gruppe hatten keine signifikanten Unterschiede im Zeitverlauf. Signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Medikationen bestanden nicht.

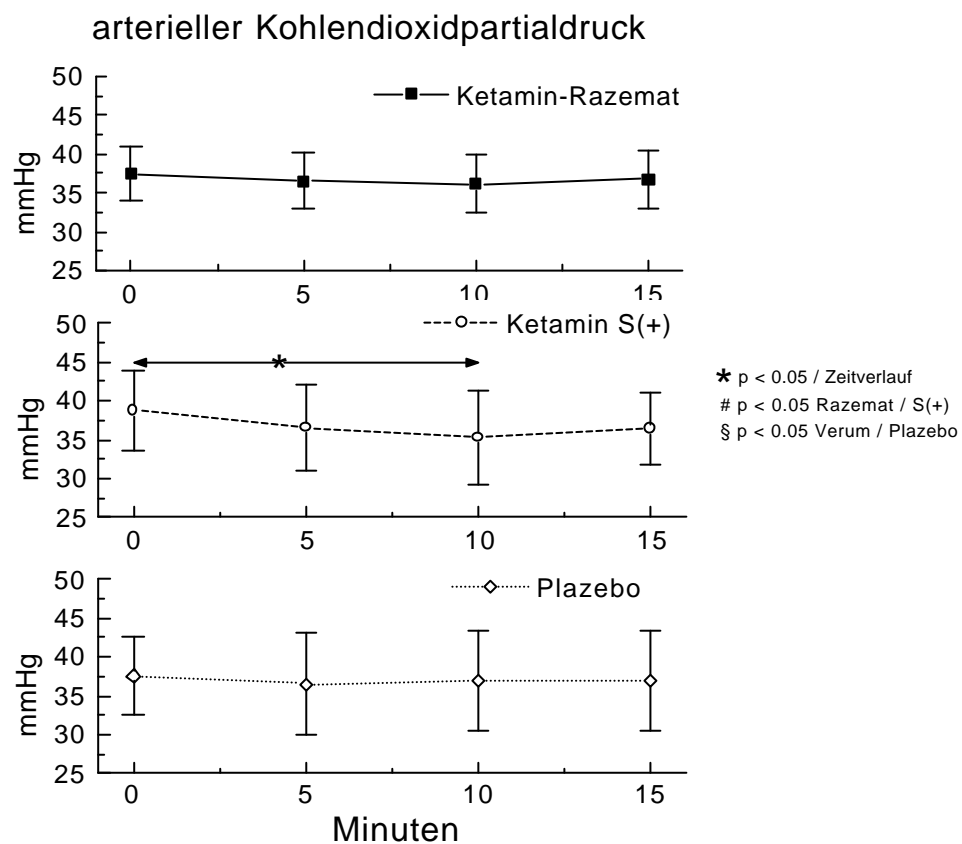


Abb. 49

Der **venöse Sauerstoffpartialdruck** (PvO<sub>2</sub>) [Abb. 50] wies weder im Zeitverlauf noch zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede auf. In der S-(+)-Ketamin Gruppe fiel der PvO<sub>2</sub> in den ersten 10 Minuten von  $61,29 \pm 10,07$  mmHg auf  $53,89 \pm 8,08$  mmHg. Ein ähnlicher Verlauf zeigte sich in der Kontrollgruppe. Unter Ketamin-Razemat sank der PvO<sub>2</sub> über den gesamten Meßzeitraum diskret ab.

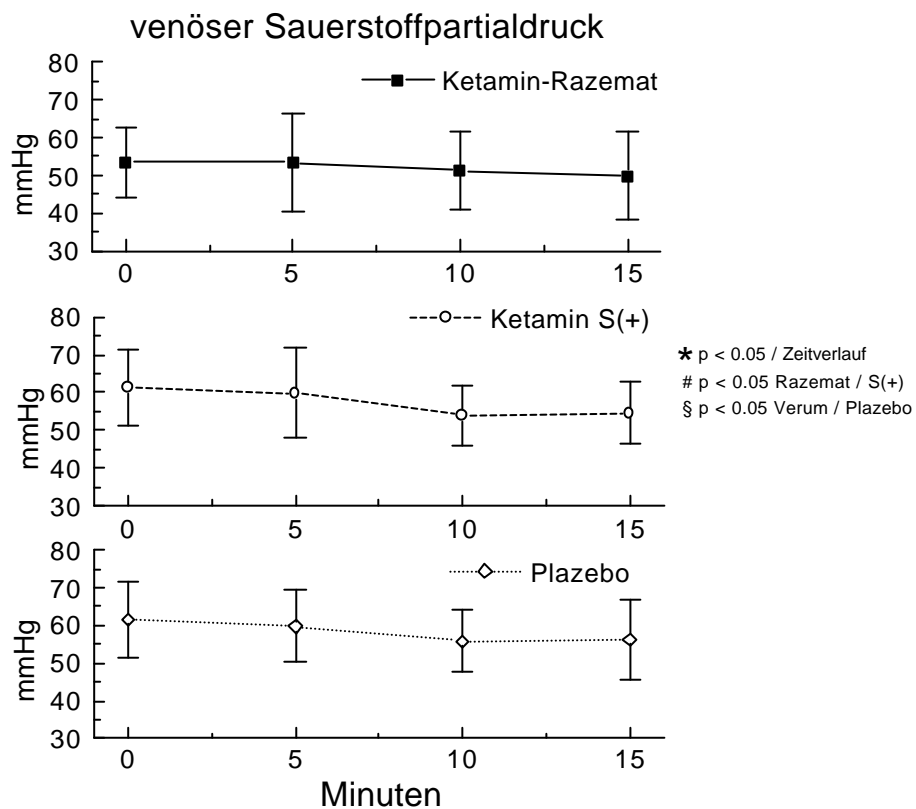


Abb. 50



Die **venöse Sauerstoffsättigung** [Abb. 51] sank bei den Patienten in der Ketamin-Razemat Gruppe von der 10. zur 15. Minute von  $83 \pm 8$  mmHg auf  $77 \pm 12$  mmHg und zeigte nach 15 Minuten einen signifikanten Unterschied zu den Patientengruppen mit S-(+)-Ketamin und Plazebomedikation. Signifikante Unterschiede im Zeitverlauf waren in den einzelnen Gruppen nicht zu beobachten.

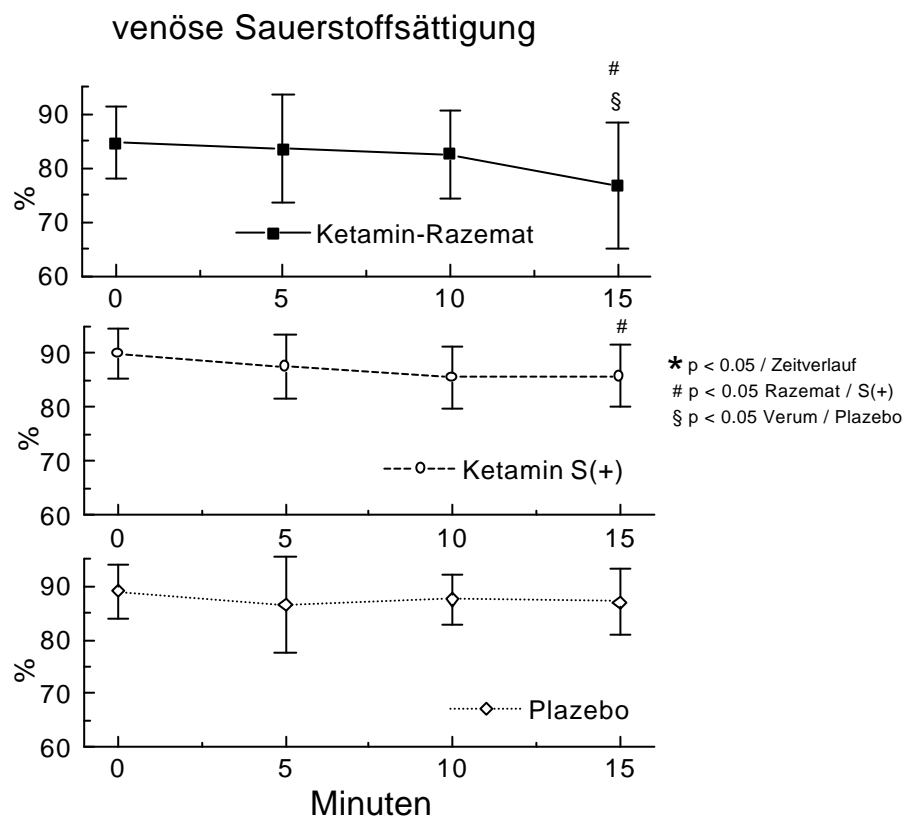


Abb. 51

Die **arterielle Sauerstoffsättigung** war während des Meßzeitraumes bei allen Patienten 100%.

Der **pH Wert** [Abb. 52] verschob sich signifikant unter S-(+)-Ketamin in den ersten 5 Minuten von  $7,41 \pm 0,04$  auf  $7,43 \pm 0,04$  in den alkalischen Bereich und lag im weiteren Verlauf nach 15 Minuten bei  $7,41 \pm 0,05$ . Bei der Ketamin-Razemat Gruppe verschob sich der pH - Wert nach 15 Minuten mit  $7,39 \pm 0,02$  in das leicht saure Milieu, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Plazebomedikation zeigte nach leichtem Ansteigen in den ersten 5 Minuten einen signifikantes Absinken des pH von  $7,41 \pm 0,06$  nach 5 Minuten auf  $7,39 \pm 0,06$  zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Signifikante Gruppenunterschiede bestanden zu keinem Meßzeitpunkt.

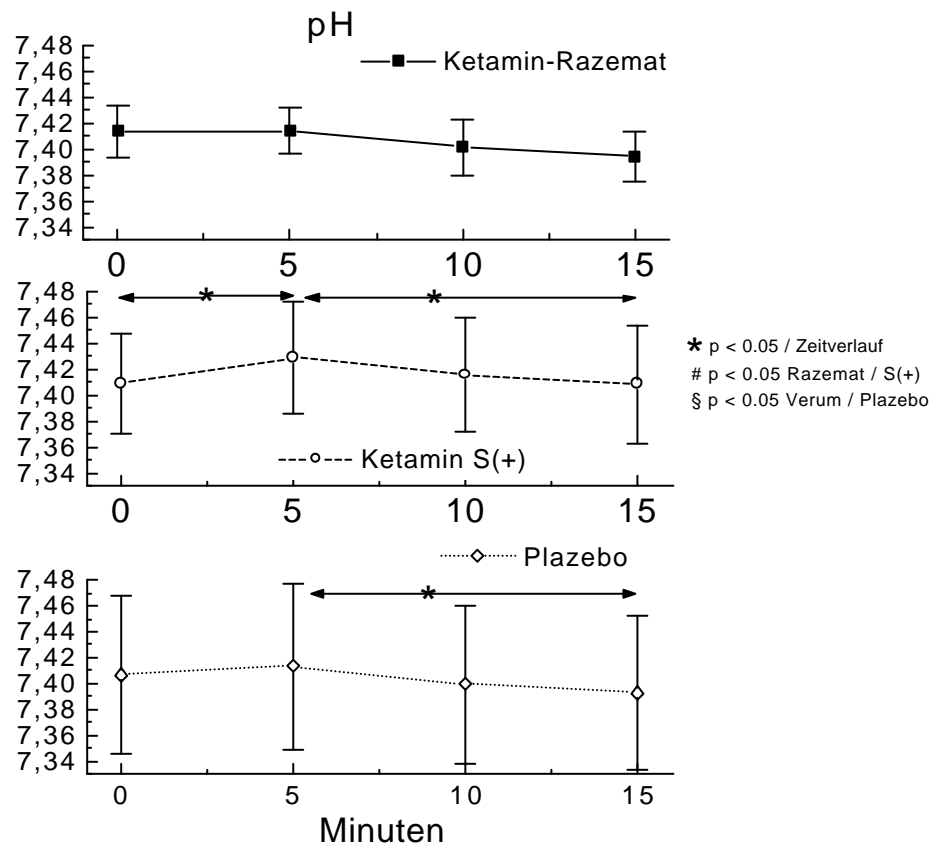


Abb. 52

Die **Basenabweichung** [Abb. 53] verschob sich in der Ketamin-Razemat Gruppe von  $0,38 \pm 1,4$  zum Ausgangswert aus dem schwach alkalischen Milieu statistisch signifikant nach 15 Minuten mit einem Wert von  $-1,24 \pm 1,33$  in das schwach saure Milieu. Die Patienten unter S-(+)-Ketamin hatten während der ersten 5 Minuten der Untersuchung eine positive Basenabweichung, die sich im weiteren Verlauf von  $0,78 \pm 2,24$  (5. Minute) nach 15 Minuten mit einem Wert von  $-0,64 \pm 1,83$  statistisch signifikant in das saure Milieu verschob. Zum 2. Meßzeitpunkt bestand ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe, die über den Beobachtungszeitraum eine leichte Verschiebung in das saure Milieu verzeichnete.

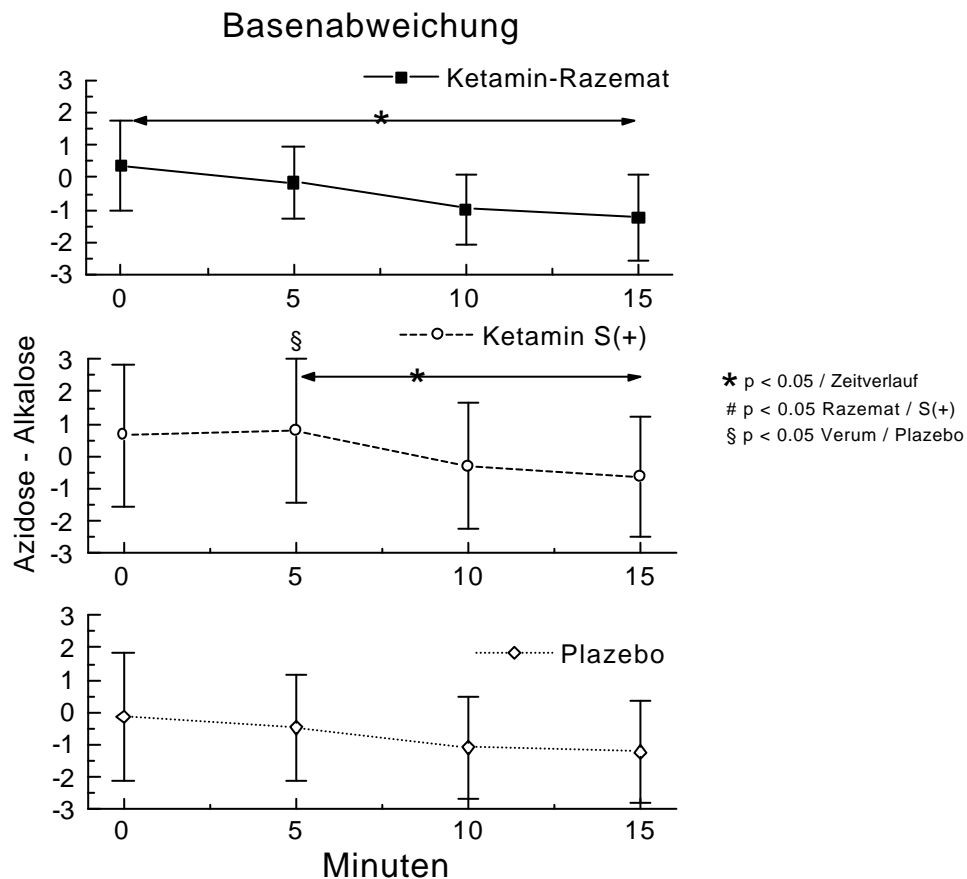


Abb. 53

Das **Standard Bicarbonat** [Abb. 54], als Meßgröße für das Kohlendioxidbindungsvermögen des Blutes und damit Ausdruck metabolischer Faktoren des Säuren-Basen Haushaltes, verschob sich signifikant während der ersten 10 Minuten des Zeitverlaufs unter den Verum-Medikationen in den sauren Bereich. Ein ähnliches, nicht ganz so ausgeprägtes Verhalten konnte in der Kontrollgruppe beobachtet werden, jedoch wie die Gruppenunterschiede zu den einzelnen Meßzeitpunkten ohne Signifikanz.

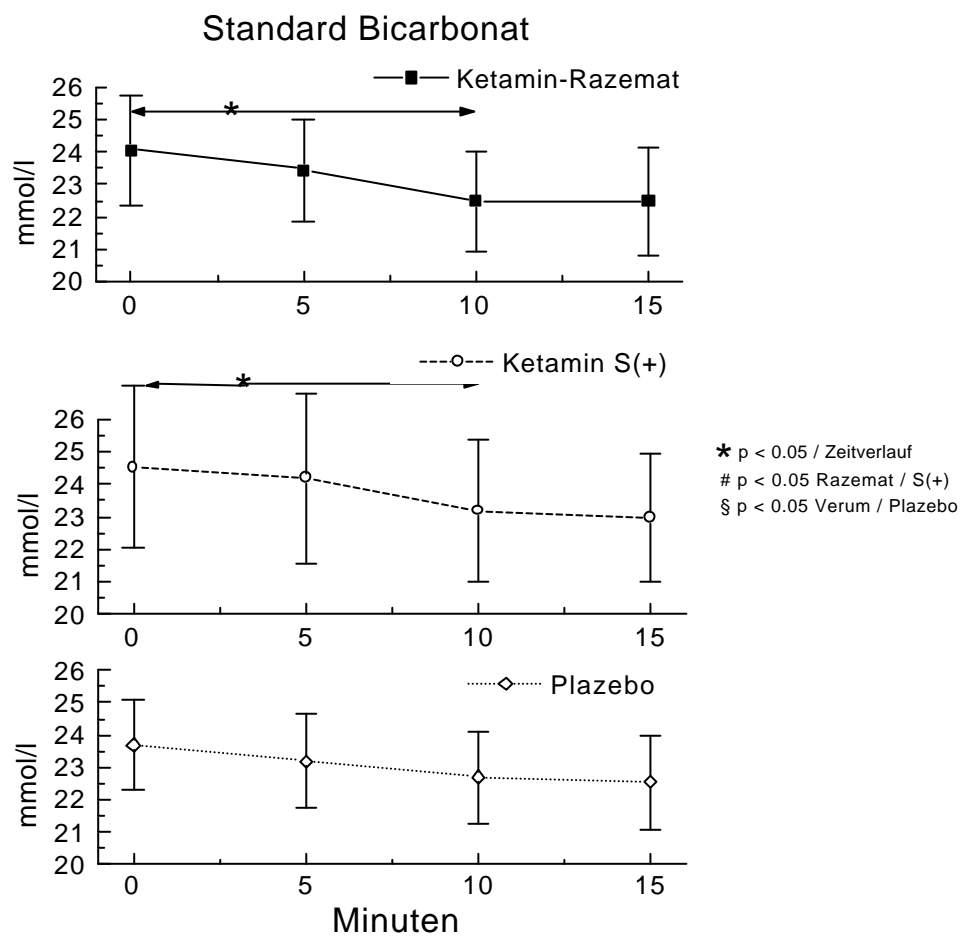


Abb. 54

Der **pulmonale rechts-links-Shunt** ( $Q_s/Q_t$ ) [Abb. 55] verzeichnete im Zeitverlauf sowie unter den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

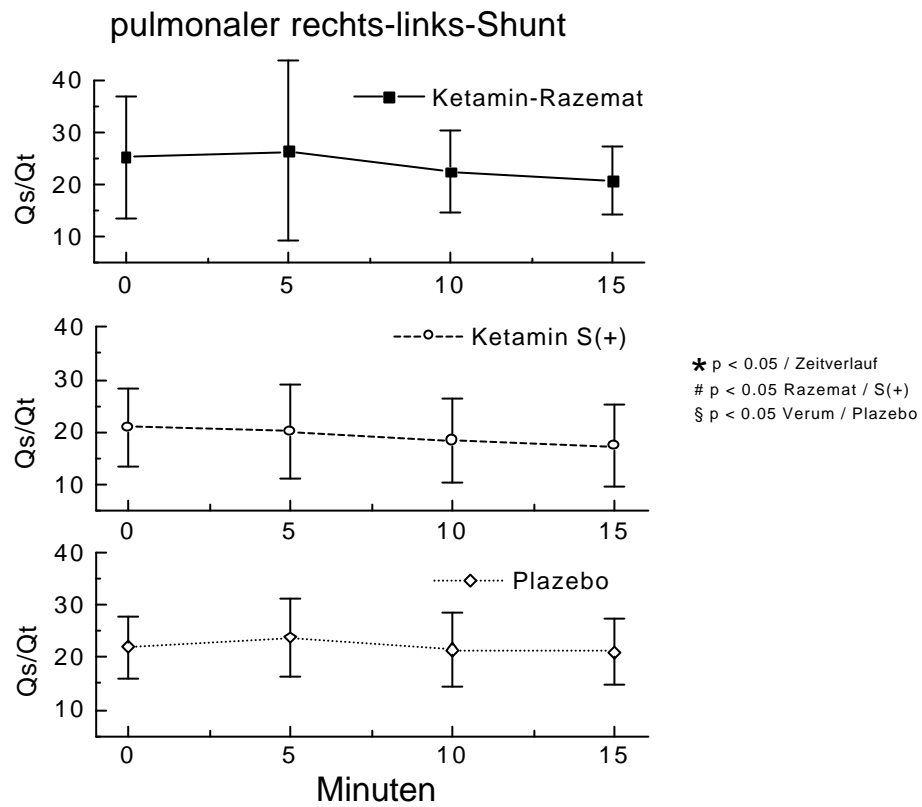


Abb. 55

## **Zusammenfassung der Ergebnisse Studie II:**

Die Herzfrequenz verhielt sich nach Bolusgabe der Prüfmedikationen unter steady-state Bedingungen nach abgeschlossener Einleitungsphase einer Fentanyl- Midazolam-Pancuroniumbromid Narkose konstant. Der systolische arterielle Blutdruck sank unter Ketamin-Razemat zum zweiten Meßzeitpunkt nach 3 Minuten signifikant um 13% und veränderte sich dann nur unwesentlich im weiteren Beobachtungszeitraum. Ein ähnliches Verhalten zeigte der mittlere arterielle Blutdruck. Der diastolische arterielle Blutdruck verlief konstant. Der pulmonalarterielle Mitteldruck sank unter S-(+)-Ketamin während der ersten 6 Minuten und stieg zum Ende des Beobachtungszeitraumes wieder auf das Ausgangsniveau an. Der pulmonalkapillare Verschußdruck stieg unter S-(+)-Ketamin nach 6 Minuten signifikant um 20,4 % nach einem anfangs konstanten Verhalten bis zum letzten Meßzeitpunkt an. In der Ketamin-Razemat Gruppe stieg der zentralvenöse Blutdruck nach 3 Minuten um 8 % an und unterschied sich zu diesem Zeitpunkt signifikant zu S-(+)-Ketamin. Das Herzzeitvolumen, der Herzindex, die rechtsventrikuläre Auswurffraktion und das Schlagvolumen sowie der Schlagvolumenindex des rechten Ventrikels waren in den beobachteten Gruppen über den Meßzeitraum ohne signifikante Veränderungen im Zeitverlauf. Unter Ketamin-Razemat stieg das enddiastolische Volumen des rechten Ventrikels in den ersten 3 Minuten um 12,3% an und zeigte im Weiteren einen konstanten Verlauf. Ein gleichsinniges Verhalten zeigte sich bei dem enddiastolischem Volumenindex. Das endsystolische Volumen und der endsystolische Volumenindex stiegen unter S-(+)-Ketamin kontinuierlich um 17,3% über den Meßzeitraum an, in der Ketamin-Razemat Gruppe erhöhte sich das endsystolische Volumen in den ersten 3 Minuten um 12% und behielt dieses Niveau für den weiteren Zeitraum. Der systemische Gefäßwiderstand verringerte sich unter Ketamin-Razemat während der ersten 3 Minuten um 11%, war im Anschluß sowie in den Vergleichsgruppen ohne wesentlichen Veränderungen. Ebenso minderte sich der pulmonale Gefäßwiderstand unter Ketamin-Razemat um 18% während der ersten 3 Minuten. Der linksventrikuläre Schlagarbeitsindex verhielt sich im Beobachtungszeitraum unter den Prüfmedikationen ohne signifikante Veränderungen im Zeitverlauf.

In der S-(+)-Ketamin Gruppe sank der rechtsventrikuläre Schlagarbeitsindex während der ersten 6 Minuten und stieg im weiteren Verlauf wieder an. Der linksventrikuläre Druck fiel unter Ketamin-Razemat um 12% während der ersten 3 Minuten, stieg dann langsam zum Ende des Meßzeitraumes wieder an. Der linksventrikuläre enddiastolische Druck stieg unter Ketamin-Razemat in den ersten 12 Minuten signifikant um 20 % an. Die Kontraktilität des linken Ventrikels sank unter S-(+)-Ketamin um 20% während der ersten 9 Minuten. Keine der Prüfsubstanzen bewirkte eine wesentliche Veränderung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks während des Beobachtungszeitraumes. Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck sank unter S-(+)-Ketamin um 10% in den ersten 10 Minuten und stieg zum Ende wieder auf das Ausgangsniveau an. Der venöse Sauerstoffpartialdruck wies in keiner Beobachtungsgruppe signifikante Veränderungen auf. Unter Ketamin-Razemat sank die venöse Sauerstoffsättigung um 10% über den Beobachtungszeitraum und unterschied sich zum letzten Meßzeitpunkt signifikant von den Vergleichsgruppen. Der pH-Wert des Blutes stieg in der S-(+)-Ketamin Gruppe während der ersten 5 Minuten geringfügig an, signifikante Gruppenunterschiede bestanden nicht. Die Basenabweichung verschob sich unter Ketamin-Razemat vom schwach alkalischen in das leicht saure Milieu. Einen ähnlichen Verlauf wies die Kontrollgruppe unter Plazebomedikation auf. Beim S-(+)-Ketamin zeigte sich diese Verschiebung erst nach 5 Minuten. Das Standard Bicarbonat verschob sich unter den Verummedikationen in den schwach sauren Bereich. Der pulmonale rechts-links-Shunt zeigte in keiner der Beobachtungsgruppen signifikante Veränderungen.

### 3.3 Ergebnisse der Studie III

Der **zentralvenöse Druck** (CVP) [Abb. 56] sank in den ersten 2 Minuten unter Ketamin-Razemat wie in der Kontrollgruppe diskret, in der Gruppe mit S(+)-Ketamin kam es in der ersten Minute zu einem leichten Anstieg des CVP. Ketamin-Razemat mit der halben Dosierung verursachte hingegen eine kontinuierliche Zunahme des zentralvenösen Druckes. In keiner der Gruppen bestanden signifikante Unterschiede im Zeitverlauf sowie unter den einzelnen Prüfgruppen.

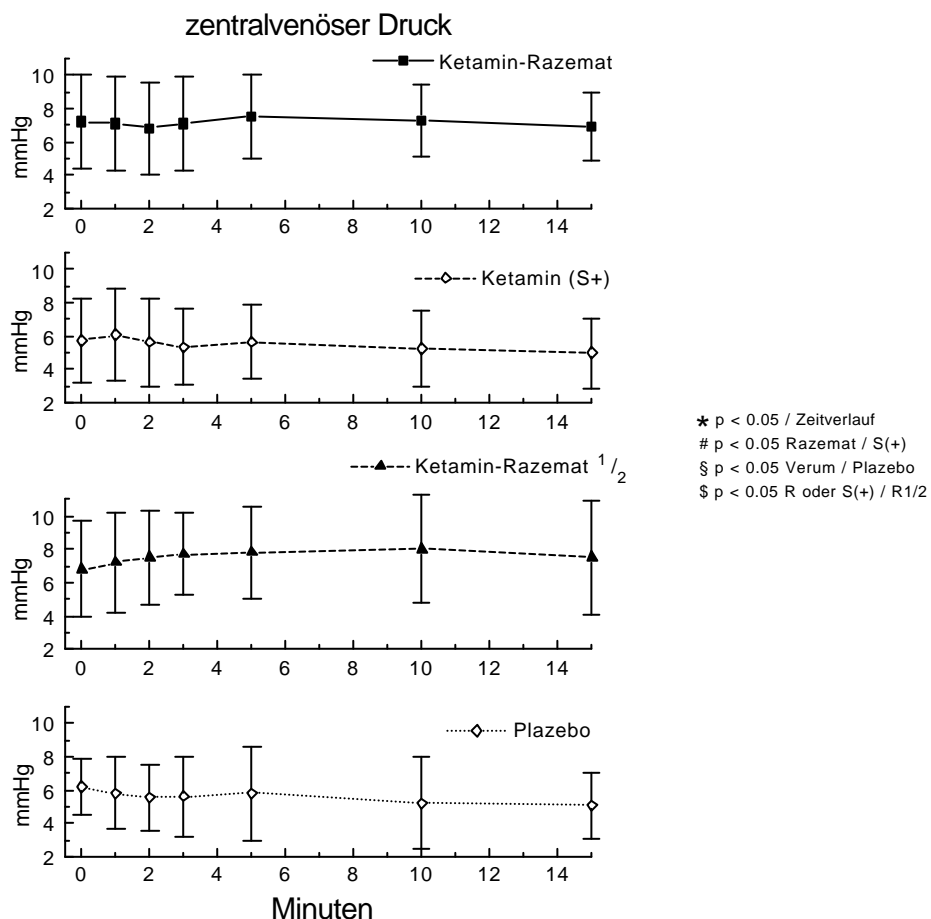
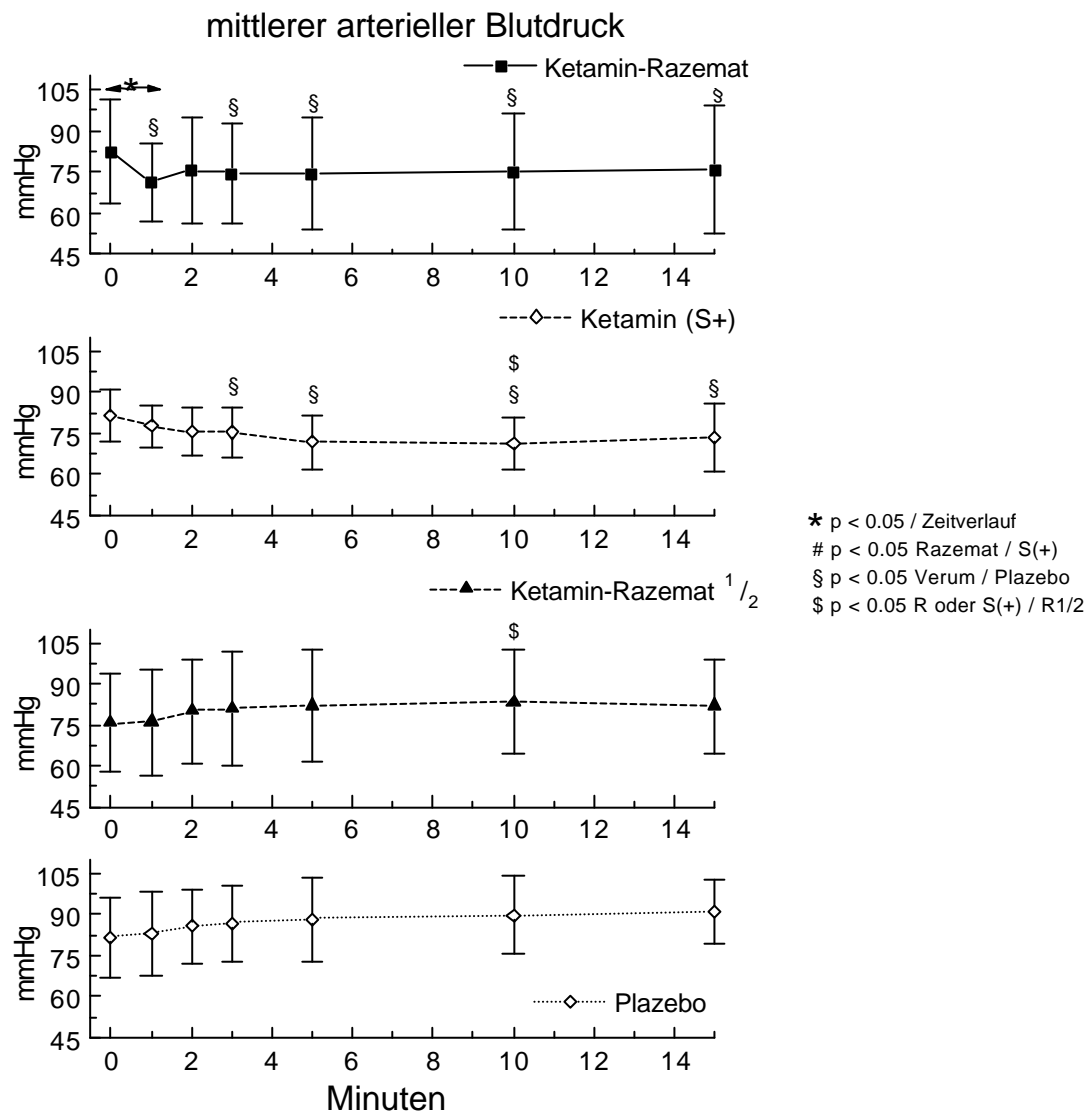


Abb. 56



Der **mittlere arterielle Blutdruck (MAP)** [Abb. 57] verzeichnete während der Untersuchungsphase an der Herz-Lungenmaschine bei den Patienten unter



**Abb. 57**

Ketamin-Razemat Medikation einen statistisch signifikanten Druckabfall von 16% in der ersten Minute nach Medikamentengabe und unterschied sich zum zweiten Meßzeitpunkt auch signifikant zur Kontrollgruppe. Die Werte gingen von  $82,4 \pm 18,8$  mmHg auf  $71,2 \pm 14,4$  mmHg zurück, waren nach 2 Minuten auf  $75,6 \pm 19,3$  mmHg angestiegen und behielten dieses Niveau bis zum Ende der Messung nach 15 Minuten bei. Dabei traten unter Ketamin-Razemat ab der dritten Minute bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes signifikant niedrigere Werte als in der Placebogruppe auf. Der MAP war in der S-(+)-Ketamin Gruppe während der Meßuntersuchung in den ersten 5 Minuten von  $81,2 \pm 9,6$  mmHg auf  $71,6 \pm 9,7$  mmHg gesunken und zeigte im weiteren Verlauf keine wesentlichen Veränderungen. Gegenüber den Patienten mit

Plazebomedikation waren, wie bei dem Ketamin-Razemat, ab der dritten Minute signifikant niedrigere Werte des arteriellen Mitteldruckes zu verzeichnen. Zum 6. Meßzeitpunkt nach 10 Minuten bestand auch ein signifikanter Gruppenunterschied zu der Ketamin-Razemat Medikation mit halber Konzentration (Razemat 1/2), das einen ähnlichen Verlauf der Meßwerte mit leichtem Anstieg des MAP wie in der Untersuchungsgruppe mit Plazebomedikation zeigte. Signifikante Unterschiede im Zeitverlauf waren nur in der Gruppe mit Ketamin-Razemat Medikation zu beobachten.

Das **relative Oxygenatorvolumen** [Abb. 58] zeigte als Ausdruck einer Blutvolumenverschiebung in das venöse System des Patientenkreislaufes in den beobachteten Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede im Zeitverlauf sowie zwischen den Gruppen. Die Patienten unter Ketamin-Razemat Medikation hatten nach 15 Minuten mit  $650 \pm 189$  ml im Mittel eine höhere Volumenverschiebung in das venöse Blutgefäßsystem als Patienten unter S-(+)-Ketamin mit  $532 \pm 423$  ml, Ketamin-Razemat Medikation bei halber Dosierung (Ketamin-Razemat 1/2) mit  $520 \pm 254$  ml und unter Plazebomedikation mit  $480 \pm 341$  ml.

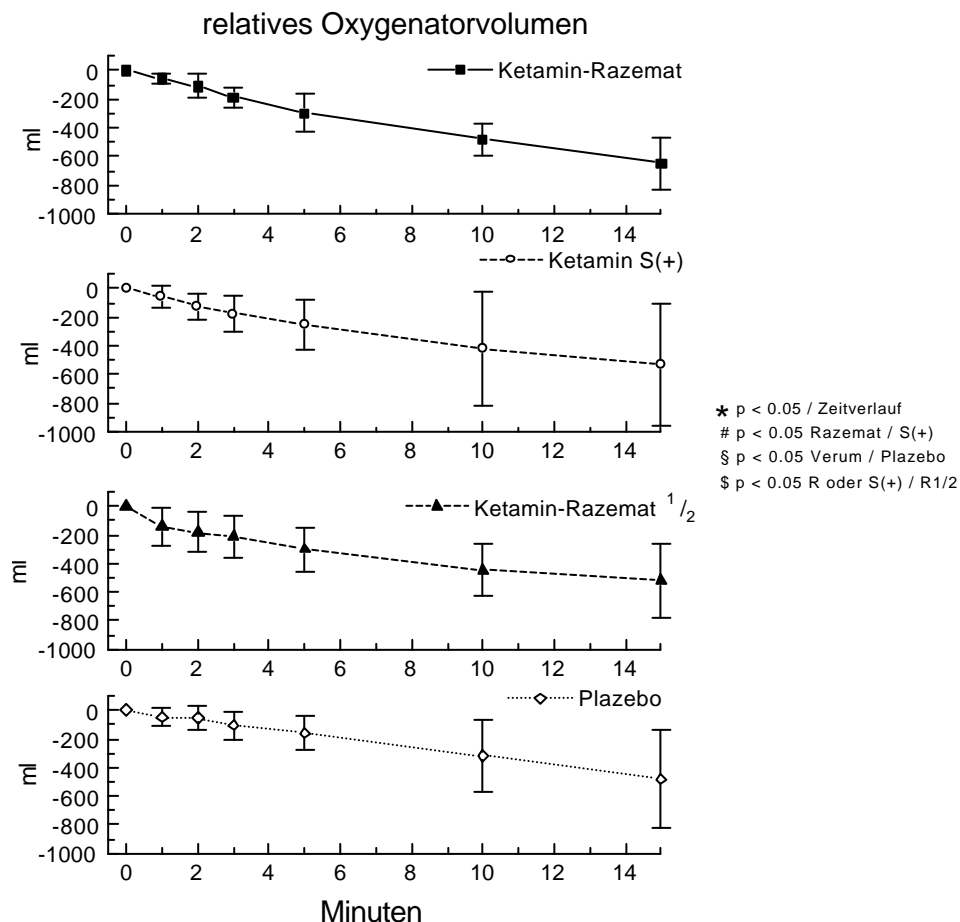


Abb. 58

### **Zusammenfassung der Ergebnisse Studie III:**

Während der extrakorporalen Perfusion an der Herz-Lungenmaschine führte die Bolusinjektion von Ketamin-Razemat zu einem Abfall des mittelarteriellen Blutdrucks von 16% in der ersten Minute ( $p < 0,05$ ) und unterschied sich zu diesem Zeitpunkt von der Kontrollgruppe ( $p < 0,05$ ). 3 Minuten nach Medikamentengabe stieg der MAP wieder an, behielt dieses Niveau, das im weiteren Verlauf der Beobachtung signifikant unter dem der Kontrollgruppe lag, bis zum Ende der Untersuchung bei. S-(+)-Ketamin bewirkte einen ähnlichen Effekt durch einen langsameren Blutdruckabfall während der ersten 5 Minuten. Der MAP reduzierte sich in diesem Zeitraum um 13% und veränderte sich bis zum Ende der Beobachtung nur unwesentlich. Unter halber Konzentration von Ketamin-Razemat verhielt sich der MAP durch einen geringen Anstieg während der ersten 5 Minuten wie der MAP in der Kontrollgruppe.

Der zentralvenöse Druck veränderte sich in keiner der Gruppen signifikant.

## **4. Diskussion**

### **Diskussion der Fragestellung**

Seit drei Jahrzehnten wird über den Stellenwert von Ketamin in der Anästhesie, sowie der Notfall- und Intensivmedizin diskutiert. Als Monoanästhetikum verwendet, führt Ketamin zu einer dissoziativen Anästhesie, die durch gute Analgesie und geringe Hypnose gekennzeichnet ist.

Die hohe Inzidenz psychomimetischer Reaktionen [12,22,56,73] und unerwünschter Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem limitierte jedoch die Anwendung von Ketamin als Monoanästhetikum für einen breiteren Einsatz zu Narkosezwecken.

Die fehlende Atemdepression, die Fähigkeit, einen Bronchospasmus zu antagonisieren [16,33,34,50,62,70] und die sympathomimetische Wirkung mit Anstieg von Blutdruck, Herzfrequenz und Herzminutenvolumen haben dagegen dem Ketamin einen festen Platz in der Notfall- und Katastrophenmedizin sowie als kontinuierliche Applikation im Rahmen der Langzeitsedierung gesichert [8,14,31].

Auch im Rahmen endokriner Streßreaktionen und dadurch ausgelöster sympathomimetischer Kreislaufreaktionen nimmt Ketamin eine Sonderstellung unter den Anästhetika ein. Unter Ketamin-Razemat kommt es zu signifikanter Erhöhung von Adrenalin und Noradrenalin im Plasma ebenso wie zu einem vergleichsweise deutlichen Anstieg von ACTH und Cortisol, der auch in der Kombination mit Midazolam zu beobachten ist [2,20]. Dieser Effekt hat vor allem Vorteile bei hypotoner Kreislauftsituation und kann bei katecholaminpflichtigen Patienten zum Einsparen exogener Katecholamine führen [1,2,3].

Durch die Kombination von Ketamin mit Benzodiazepinen können die negativen Traumerlebnisse und überschießenden Kreislauffeffekte deutlich

reduziert werden [36,42,67]. Aufgrund der nahezu identischen Halbwertszeit hat sich Midazolam, entsprechend der vorliegenden Studie, etabliert. Die empfohlenen Dosierungen für Midazolam liegen im Bereich der in der vorgelegten Studie verwendeten Dosierung [3,5,7,10,29,68,].

Nach selektiver Trennung des Razemats stehen seit einigen Jahren zusätzlich das rechtsdrehende S-(+)-Ketamin und das linksdrehende R-(-)-Ketamin zur Verfügung.

Die bisherigen Erfahrungen mit S-(+)-Ketamin zeigen in vielerlei Hinsicht wesentliche Verbesserungen gegenüber dem Ketamin-Razemat. Diese positiven Eigenschaften betreffen eine kürzere Aufwachzeit und eine raschere Erholung der Vigilanz in der Aufwachphase [2,6,21,26,73]. Auch die im Vergleich zur Analgesie mit Alfentanil geringere Atemdepression kann vorteilhaft sein [4].

Weiterhin schien es, als ob die unangenehmen psychomimetischen Nebenwirkungen eher dem linksdrehendem Isomer anzulasten sind. Derartige Traumerlebnisse traten zwar unter S-(+)-Ketamin mit vergleichbarer Inzidenz auf, wurden aber überwiegend als positiv oder indifferent bewertet und führten somit zu einer besseren Akzeptanz von seiten der Patienten [2,21,64].

Ebenso wurde vermutet, daß die unerwünschten Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem eher dem linksdrehendem Isomer anzulasten sind.

Untersuchungen zeigten eine zweifach höhere analgetische Potenz des S-(+)-Ketamins im Vergleich zum Ketamin-Razemat sowie eine dreifach höhere im Vergleich zu R-(-)-Ketamin [5,31,58,71,74].

Um gleichwertige analgetische und anästhetische Effekte zu erzielen, wurde die halbe Dosis gegenüber dem Ketamin-Razemat als ausreichend angesehen [5,31]. Entsprechend bisher durchgeführter Studien und Dosierungsempfehlungen [1,2,5,7,8,10,20,27,77] wurden in der vorliegenden

Arbeit die Dosierungen mit 1,5 mg/kg Körpergewicht (KG) S-(+)-Ketamin und 3 mg/kg KG Ketamin-Razemat angewendet.

Da sich im Tierversuch eine nahezu identische Toxizität des Ketamin-Razemats im Vergleich zu S-(+)-Ketamin zeigte [39,52,58,59,60], kann bei der möglichen Dosisreduktion um die Hälfte eine bessere Verträglichkeit durch S-(+)-Ketamin erwartet werden.

In der vorliegenden Studie sollte auch die immer wieder diskutierte Anwendungsbeschränkung einer Ketamin-Narkose bei kardial vorgeschädigten Patienten mit eingeschränkter myokardialer Sauerstoffreserve überprüft werden.

Kurth [45] und Hatano [30] erschien diese Einschränkung schon vor mehr als 15 Jahren bei der von den Untersuchern angewandten niedrigen Dosierung in Kombination mit Benzodiazepinen bei der Anästhesie von Herzpatienten nicht mehr von praktischer Bedeutung.

Schließlich sollte die vorliegenden Studie auch die Frage beantworten, ob die Wirkung des S-(+)-Ketamin auf den Kreislauf zu einer Änderung der Beurteilung des bisherigen Stellenwerts von Ketamin in der Anästhesie führen kann und ob gleichartige hämodynamische Effekte mit nur halb so hoher Substanzbelastung erreichbar sind.

## **Diskussion der Methoden**

Die Beurteilung hämodynamischer Effekte der in der vorliegenden Studie verwendeten Ketamin-Medikationen erfolgte durch ein erweitertes hämodynamisches Monitoring unter Einschluß der rechtsventrikulären Parameter. Zusätzlich konnten in der zweiten Studie der vorliegenden Arbeit Aussagen über die linksventrikuläre Funktion gemacht werden. Die isolierte Wirkung auf das Gefäßsystem wurde unter extrakorporaler Perfusion an der Herz-Lungenmaschine beurteilt.

Die Herzfrequenz wurde über eine Monitoranzeige aus einem kontinuierlich abgeleiteten Elektrokardiogramm ermittelt und erlaubte eine dauerhafte Kontrolle diesbezüglicher Veränderungen.

Die Messung des systolischen und diastolischen Blutdrucks erfolgte nach Kanülierung der A. radialis sinistra mit Hilfe eines elektrischen Druckwandlers. Der Vorteil dieser Messung im Vergleich zu der Blutdruckmessung nach Riva und Rocci besteht in der größeren Genauigkeit und der Möglichkeit der kontinuierlichen Registrierung. Darüber hinaus ist es nur so verlässlich möglich, den arteriellen Perfusionsdruck während der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) zu ermitteln.

Der zentralvenöse Druck, der pulmonalarterielle Druck, der pulmonalkapillare Verschlussdruck, der rechte Vorhofdruck und der rechtsventrikuläre systolische und diastolische Druck wurden mit Hilfe eines vierlumigen Swan-Ganz-Katheters gemessen, der vor Beginn der Untersuchungen plaziert worden war. Dabei wurde die korrekte Lage des Katheters anhand des Verlaufs der Druckkurve bestimmt. Die röntgenologische Lagekontrolle war somit nicht erforderlich.

Die Messung des zentralen Venendruckes und die formale Analyse der Druckkurve dienten der Beurteilung des rechtsventrikulären Füllungszustandes und der Einschätzung des intravasalen Volumens im Verlauf [23].

Der während der Messung des pulmonalkapillaren Verschlußdruckes aufgeblasene Ballon an der Spitze des Swan-Ganz-Katheters verhindert durch Blockade eines größeren Pulmonalarterienastes den proximalen Zustrom venösen Blutes, so daß nur noch der aus dem linken Vorhof rückwirkende Druck gemessen wurde. Der pulmonalkapillare Verschlußdruck korrelierte somit weitgehend mit dem linksventrikulären Vorhofdruck [63].

Die Messung des pulmonalkapillaren Verschlußdruckes galt ebenso wie die Erfassung von ST-Senkungen im EKG der perioperativen Ischämiediagnostik. Ein Anstieg des pulmonalkapillaren Verschlußdruckes wurde als Frühzeichen einer Ischämie interpretiert [23].

Weiterhin diente der vierlumige Swan-Ganz-Katheter zur Messung des Herzzeitvolumens, der rechtsventrikulären Auswurfraction und des Volumens sowie der Bestimmung der davon abgeleiteten Parameter, wie der systemische Gefäßwiderstand, der pulmonale Gefäßwiderstand, der Herzindex, das Schlagvolumen, der linksventrikuläre Schlagarbeitsindex und erlaubte damit die Kontrolle der pharmakologischen Interventionen auf den Kreislauf.

Die Bezeichnung Index kennzeichnete den Bezug der Einheit auf die Körperoberfläche.

Die Bestimmung des Herzzeitvolumens erfolgte nach der Thermodilutionsmethode [19], die auf dem Prinzip der Indikatorverdünnungsmethode beruht. Die Vorteile dieser Messung sind, daß die als Indikator verwendete isotonische Kochsalzlösung atoxisch ist, die Messungen rasch und sehr häufig wiederholt werden können, es beinahe zu keiner Rezirkulation kommt und die Messungen direkt im Gefäßsystem erfolgen.

Eine Fehlerbreite von etwa 10% ist dabei durch physiologische Streuung und Meßungenauigkeiten zu erwarten [19].



Der Einfluß auf die linksventrikuläre Funktion durch Veränderungen der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit als Ausdruck der linksventrikulären Kontraktilität, des linksventrikulären systolischen Drucks und des linksventrikulären enddiastolischen Drucks wurden durch direkte Messungen am linken Ventrikel interpretiert. Ein Nachteil dieser Meßmethode besteht in der Invasivität durch Punktion des Ventrikels und der damit verbundenen Verletzungsgefahr des Myokardes.

Am intakten Kreislauf war der endsystolische Ventrikeldruck ein geeigneter Parameter, um den Einfluß der Nachlast auf die Ventrikeldynamik unabhängig von vaskulären Rückwirkungen annäherungsweise abzuschätzen [23].

Der arterielle Mitteldruck hing während der extrakorporalen Perfusion bei konstant gehaltener Durchflußrate und gleichbleibendem Reservoirvolumen der Herz-Lungenmaschine nur vom systemischen Gefäßwiderstand ab [23] und erlaubte damit die Beurteilung einer isolierten Intervention der verwendeten pharmakologischen Substanzen auf das Gefäßsystem. Die Konstanz des venösen Volumens wurde über den zentrale Venendruck (CVP) kontrolliert.

Bei den aus den Meßwerten errechneten Daten muß insbesondere bei multiplikativen Verfahren mit einer Vergrößerung der Fehlerbreite gerechnet werden. Damit liegt die Zuverlässigkeit dieser Parameter unter den direkt gemessenen Werten.

Zur Beurteilung des pulmonalen Gasaustausches erfolgten in der zweiten Studie der vorliegenden Arbeit die Entnahme gemischtvenösen Blutes über den Swan-Ganz-Katheter sowie die Entnahme arteriellen Blutes aus der Arteria radialis.

## **Diskussion der Ergebnisse**

Die Hinweise über das hämodynamisch Verhalten einer Ketamin plus Midazolam Narkose wurden in den bisher durchgeführten Untersuchungen sehr vielschichtig diskutiert [1,2,3,10,13,14,25,41,66,67,69,77].

In der vorliegenden Arbeit konnte in drei Studienabschnitten gezeigt werden, daß unter S-(+)-Ketamin und Ketamin-Razemat weder im hämodynamischen Verhalten noch während der im zweiten Studienabschnitt entnommenen Blutgasanalysen klinisch relevante Unterschiede im Zeitverlauf wie zwischen den Gruppen zu beobachten waren. Insbesondere wies die in der Narkoseeinleitung bestehende Medikation von Ketamin plus Midazolam sowie die in der zweiten und dritten Studie als Bolus verabreichten Ketamin-Medikationen als Monosubstanzen unter konstanten Bedingungen einer Fentanyl-Midazolam Narkose über den untersuchten Meßzeitraum ein konstantes hämodynamisches Verhalten ohne wesentliche, klinisch relevante Schwankungen auf.

Ein Herzfrequenzanstieg und ein Anstieg des Blutdruckes, wie er in der ersten Studie zum Meßzeitpunkt der Intubation zu beobachten war, sahen die Untersucher in einer zu diesem Zeitpunkt noch nicht ausreichenden Narkosetiefe der Patienten an. Dieser signifikante Herzfrequenzanstieg und die Erhöhung des Blutdruckes bildeten sich bei allen beobachteten Patienten bis zum Ende des Meßzeitraumes auf das Ausgangsniveau zurück.

Zu beachten ist allerdings, daß die hämodynamische Ausgangssituation insbesondere durch hohe systemische Blutdruckwerte geprägt war, da Hypertoniker nicht von der Untersuchung ausgeschlossen waren und im Kollektiv der koronarchirurgischen Patienten häufig anzutreffen sind. Bei der dargestellten Einleitungsform blieben auch diese hohen Blutdruckwerte konstant, die Intubation führte zu weiteren passageren Druckerhöhungen bis in klinisch nicht angestrebte Bereiche (bis 200 mmHg systolisch). Die bei diesem Patienten erwünschte Reduktion des Sympthotonus mit konsekutiver

Nachlastsenkung trat hier nicht auf, so daß diese Einleitungsform für hypertone koronarchirurgische Patienten nicht geeignet erscheint.

Dies entspricht Beobachtungen von Zielmann et al. [77], die unter ähnlichen Medikationen wie in der vorliegenden Studie ein wesentliches Risiko für Patienten mit kardialer Vorerkrankung sahen. Sie untersuchten die hämodynamischen Wirkungen von S-(+)-Ketamin und Ketamin-Razemat an Patienten, die elektiv eine aortokoronare Bypassoperation erhielten. Zur Narkoseeinleitung wurde zunächst 0,1 mg/kg Körpergewicht (KG) Midazolam intravenös appliziert. Nach 3 Minuten erfolgte die langsame Injektion von 2 mg/kg KG S-(+)-Ketamin bzw. 4 mg/kg KG Ketamin-Razemat. Die Muskelrelaxierung erfolgte mit 0,1 mg/kg KG Pancuronium entsprechend der vorliegenden Studie. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde kontinuierlich über Motorspritzenpumpen 2 mg/kg KG/h S-(+)-Ketamin sowie 4 mg/kg KG/h Ketamin-Razemat verabreicht. Aufgrund gravierender hämodynamischer Veränderungen in beiden Gruppen mußten die Untersuchungen vorzeitig abgebrochen werden. Es wurden Anstiege der Herzfrequenz um 15-40% sowie des systolischen Blutdruckes um bis zu 20% und das vereinzelte Auftreten von Tachyarrhythmien sowohl unter Ketamin-Razemat als auch unter S-(+)-Ketamin beobachtet. Die Untersucher sahen bezüglich der Kreislaufreaktionen entgegen den Erwartungen auch für S-(+)-Ketamin eine unveränderte Anwendungsbeschränkung bei Patienten mit eingeschränkter myokardialer Sauerstoffreserve. Die indessen in der vorliegenden Studie etwas günstigere Entwicklung des arteriellen Blutdrucks könnte auf die langsamere Injektionsgeschwindigkeit der Medikationen zurückzuführen sein.

Die Arbeitsgruppe von Croizer [17] beobachtete in einer Studie an Patienten, die sich einer Laparotomie unterziehen mußten, daß eine totale intravenöse Anästhesie mit S-(+)-Ketamin / Propofol wegen der stabilen Kreislaufverhältnisse und der nur geringfügig erhöhten Katecholaminkonzentrationen als Narkoseverfahren mit guter Streßabschirmung für intraabdominelle Eingriffe geeignet ist. Die Autoren beschrieben eine kardiovaskuläre Stimulation bei der Intubation analog der Reaktion zum Zeitpunkt der Intubation in der hier gegenständlichen Studie. Im

Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen wurden von Croizer [17] et al. auch eine kardiovaskuläre Stimulation bei initialer Ketamingabe beschrieben. Nach Meinung der Autoren stellte diese ein Risiko für Patienten mit koronarer Herzkrankheit dar. Das Risiko läßt sich jedoch nach Meinung des Verfassers verhindern, indem das Ketamin erst nach Propofolgabe verabreicht wird.

Bornscheuer et al. [10] beobachteten in ihren Untersuchungen an Patienten während arthroskopischer Knieoperationen sowohl unter S-(+)-Ketamin als auch unter Ketamin-Razemat plus Midazolam signifikante Anstiege von systolischem Blutdruck und Herzfrequenz, die jedoch nach Aussage der Autoren nicht so gravierend waren, daß die Studie hätte abgebrochen werden müssen. Der zentrale Venendruck zeigte, wie auch in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede im Verlauf oder im Vergleich zu den untersuchten Gruppen.

Auch aus Erfahrungen mit Tierstudien wurde eine relative Kontraindikation für die Anwendung von Ketamin als Monosubstanz bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Koronarreserve beschrieben. Kettler und Mitarbeiter [41] stellten in ihren Untersuchungen an Hunden eine massive Erhöhung der Herzfrequenz, des Aortendrucks, der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit und des peripheren Widerstandes 5 Minuten nach Ketamininjektion fest. Entsprechend den hämodynamischen Veränderungen lag der Sauerstoffbedarf des linken Ventrikels signifikant höher verglichen mit dem einer Halothan Narkose.

Auch in weiteren Studien wurden teils ausgeprägte Kreislaufreaktionen unter Ketaminanwendungen als Monosubstanz beschrieben.

So berichteten Spotoft et al. [65] über die hämodynamische Effekte an 6 Patienten mit Herzklappenerkrankung, die eine Narkoseeinleitung mit 2 mg/kg Ketamin erhielten. Die Untersucher beobachteten einen signifikanten Anstieg des arteriellen Blutdrucks, pulmonalarteriellen Drucks, pulmonalkapillaren Verschußdrucks und des zentralvenösen Drucks. Ebenso stieg der pulmonale Gefäßwiderstand um mehr als 150 % und der rechtsventrikuläre

Schlagarbeitsindex um ca. 400 % an. Die Untersucher schlossen aus ihren Beobachtungen, daß Ketamin eine Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße und eine unerwünscht erhöhte Spannung des Myokards verursacht. Tarnow et al. [67] beobachteten an Patienten mit koronarer Herzkrankheit, daß es unter einer Ketamin-Monoanästhesie zu einer Steigerung der Herzfrequenz um 30%, des arteriellen Mitteldrucks um 37%, des pulmonalarteriellen Mitteldrucks um 165% und des linksventrikulären Füllungsdrucks um 230% kam. Der periphere Gefäßwiderstand stieg um 50%, der pulmonale Gefäßwiderstand um 100% an. Dabei erhöhte sich der myokardiale Sauerstoffbedarf um 66%. Eine Vorbehandlung mit 0,015 mg/kg Flunitrazepam konnte diese Nebenwirkungen vermeiden oder zumindest deutlich abschwächen.

Für die Ursache der regelmäßig beschriebenen sympathikotonen Effekte einer Ketaminanwendung wurden verschiedener Ursachen beschrieben.

Lundy et al. [49] diskutierten die Hemmung der Wiederaufnahme von peripher freigesetzten Katecholaminen im Sinne eines cocainähnlichen Effekts als Erklärung für den Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg. Nach Untersuchungen von Doenicke et. al. [20] bewirkten Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin in gleicher Weise bei nicht prämedizierten Probanden eine Erhöhung der Katecholamin- und Cortisolspiegel. Sie fanden nach Gabe von Ketamin-Razemat einen deutlichen Adrenalinanstieg, der nach S-(+)-Ketamin geringer und kürzer war und nach intravenöser Injektion von 0,1 mg/kg Körpergewicht Midazolam 5 Minuten vor der Zufuhr des S-(+)-Ketamins ausblieb. Signifikante Unterschiede der kreislaufstimulierenden Effekte wurden nicht beschrieben.

An Probanden konnten in den Untersuchungen von Adams et al. [2] nach Bolusapplikation von S-(+)-Ketamin bzw. Ketamin-Razemat vergleichbare Anstiege von Adrenalin, Noradrenalin, ACTH und Cortisol beobachtet werden, während das ADH in beiden Kollektiven nur unwesentlich beeinflusst wurde. Insgesamt waren damit nach Angaben der Autoren die Einflüsse von S-(+)-Ketamin auf das Endokrinium mit denen des Razemats vergleichbar.

Im Gegensatz hierzu stellten Hensel et al. [32] mit ihren Untersuchungen an Hunden keine direkte oder indirekte sympathomimetische Wirkung von Ketamin fest. Sie konnten damit weder die Freisetzung von Katecholaminen noch eine katecholaminähnliche Wirkung durch Ketamin nachweisen. In ihrer Studie wurde ein Herzfrequenzanstieg und ein Ansteigen des mittleren arteriellen Blutdruckes bei konstantem Verhalten des zentralen Venendruckes beobachtet. Für den erhöhten Sympathikustonus unter einer Ketaminanarkose machten die Autoren am ehesten einen anticholinergen Effekt verantwortlich.

Auf eine direkte zentrale Ursache der peripher zu beobachtenden sympathomimetischen Effekte schlossen Ivankovich & al. [35]. Sie berichteten über die hämodynamischen Effekte von Ketamin an Ziegen. Bei zentraler Injektion über eine Temporalarterie stiegen bei nicht anästhesierten Tieren Herzfrequenz, arterieller Blutdruck und das Schlagvolumen des Herzens an. Durch Dämpfung und Ganglienblockade des ZNS mit Pentobarbital waren diese hämodynamischen Veränderungen deutlich abgeschwächt.

In der hier gegenständlichen Studie konnten die oben beschriebenen kreislaufstimulierenden Effekte einer Ketaminmononarkose nicht beobachtet werden. Die vorliegenden Untersuchungen stimmen mit den Untersuchungen von Kurth [45] und Hatano [30] darin überein, daß unter einer Narkose mit Ketamin und der Kombination eines Benzodiazepins, auch bei Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve, stabile Kreislaufverhältnisse vorliegen. Dies bestätigte die Erfahrungen von Jackson et al. [36]. Sie konnten bei Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation bzw. einer Herzklappenersatzoperation unterziehen mußten, keine Veränderung des mittleren arteriellen Blutdruckes nach Gabe von Ketamin plus Diazepam feststellen. Bei keinem der untersuchten Patienten kam es zu einer klinisch relevanten Veränderung der Herzfunktion.

Doenicke et al. [21] konnten keinen signifikanten Unterschied der Herzfrequenzerhöhung und Anstieg des arteriellen Mitteldruckes zwischen Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin im Rahmen einer Anwendung als Monosubstanz beobachten. Sie sahen sowohl bei der Gabe von Ketamin-

Razemat als auch von S-(+)-Ketamin als Monosubstanz ein erhöhtes Risiko bei kardial vorgeschädigten Patienten. Die Gabe von Midazolam zur Prämedikation verhinderte auch in ihrer Studie nahezu vollständig das Ansteigen des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz und bewirkte dadurch ein dem in der vorgelegten Studie entsprechendes stabiles Kreislaufverhalten. Auch die Arbeitsgruppe um Zsigmond [78] zeigte an Untersuchungen mit Patienten, die höhergradigen Koronarstenosen aufwiesen, daß sich die durch zentrale Sympathikusstimulation des Ketamins hervorgerufene Beschleunigung der Herzfrequenz, der Steigerung des Herzzeitvolumens sowie der Erhöhung des arteriellen Blutdrucks durch Kombination mit Benzodiazepinen beherrschen läßt. Das zusätzlich verwendete Muskelrelaxanz Pancuronium besaß bei dieser Untersuchung keinen klinisch relevanten Einfluß auf die Hämodynamik.

Marlow und Mitarbeiter [53] beobachteten bei Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypassoperation unterziehen mußten, einen Abfall des Schlagvolumens, des pulmonalkapillaren Verschußdruckes sowie die Abnahme des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumens bei Narkoseeinleitung mit 2 mg/kg Ketamin und 0,2 mg/kg bzw. 0,4 mg/kg Midazolam in einer Vergleichsgruppe. Die höhere Dosierung des Midazolams hatte interessanterweise keinen Einfluß auf die Hämodynamik. Der pulmonalkapillare Verschußdruck war in der vorliegenden zweiten Studie unter S-(+)-Ketamin zum Ende des Meßzeitraumes sowie am Anfang der Narkoseeinleitung während der ersten 3 Minuten angestiegen und wies ansonsten ein konstantes Verhalten im Zeitverlauf auf. In der Narkoseeinleitung kam es unter S-(+)-Ketamin zu einem Absinken des Schlagvolumens von 12% in den ersten 5 Minuten, Ketamin-Razemat zeigte hier im Vergleich keine signifikanten Veränderungen. In der zweiten Studie waren derartige Effekte nicht zu beobachten.

Während der Narkoseeinleitung der vorgelegten Studie zeigte der Blutdruck zunächst ein kreislaufdepressives Verhalten unter beiden Ketaminmedikationen. Diese Reaktion wurde von den Untersuchern am ehesten der Benzodiazepinwirkung des Midazolams und der damit

verbundenen Unterdrückung der zentral stimulierenden sympathischen Effekte von Ketamin zugeordnet. Bei konstanten Narkosebedingungen einer Fentanyl-Midazolam-Narkose und der damit verbundenen Blockierung der Opiatrezeptoren durch Fentanyl sowie der Gammaaminobuttersäure-Rezeptoren (GABA) durch Midazolam konnte ein Abfallen des SAP in der zweiten Studie nach Bolusgabe der Prüfsubstanzen unter Ketamin-Razemat signifikant in den ersten 3 Minuten beobachtet werden. Gleichmaßen verringerte sich der direkt am linken Ventrikel gemessene Druck signifikant um 12%, der pulmonalarterielle Druck zeigte nur unter S-(+)-Ketamin eine Abnahme während der ersten 6 Minuten nach Bolusgabe der Prüfsubstanzen. In dieser Phase war auch nur unter Ketamin-Razemat eine Abnahme des systemischen und des pulmonalen Gefäßwiderstandes zu beobachten. Das Herzzeitvolumen wurde hierdurch nicht beeinflusst, der linksventrikuläre Schlagarbeitsindex nahm jedoch geringfügig ab. Unter S-(+)-Ketamin waren keine signifikanten Veränderungen des arteriellen Blutdruckes und des direkt am linken Ventrikel gemessenen Druckes zu beobachten. In beiden Verumgruppen nahm die Kontraktilität des linken Ventrikels am Anfang der Messungen ab. Nach der Bolusgabe von Ketamin-Razemat zeigte sich dieser Effekt nach 3 Minuten, unter S-(+)-Ketamin war dieser Effekt kontinuierlich über 9 Minuten zu beobachten.

Für diesen Effekt könnten auch die in vitro nachgewiesene, direkt depressive Wirkung von Ketamin auf das Myokard eine Rolle spielen.

Baum und Mitarbeiter [9] wiesen anhand von Untersuchungen an isolierten Meerschweinchenherzmuskelzellen eine direkte Hemmung des transsarkolemmalen  $\text{Ca}^{++}$  Einstroms und damit verbunden einen negativen inotropen Effekt nach. Auch von Davies et al. [18] wurde an isolierten Muskelpräparaten von Kaninchenherzen eine direkt depressive Wirkung durch Ketamin beobachtet. Cook et al. [15] beobachteten hierzu im Gegensatz einen positiven inotropen Effekt am isolierten Papillarmuskel von Hunden und begründeten dies mit der Wiederaufnahmehemmung von Katecholaminen auf neuronaler Ebene.



Es kam zu Diskussionen, ob nicht sogar artspezifische Unterschiede in der direkten Ketaminwirkung auf das Myokard existieren und ob ein dosisabhängiger Effekt auf das Kontraktionsverhalten des Myokards in Erwägung gezogen werden muß.

So führten Sprung et al. [66] in vitro Untersuchungen am menschlichen Herzmuskel durch und wiesen eine dosisabhängige Abnahme der Kontraktilität durch Ketamin nach. Bei nicht vorgeschädigtem Myokard konnte dieser Effekt durch Isoproterenol aufgehoben werden, beim stark geschädigten Myokard, so bei Patienten, die eine Herztransplantation erhielten, war dieser Effekt nicht reversibel.

Kunst et al. [44] stellten an in vitro untersuchten, menschlichen Herzmuskelzellen aus dem rechten Vorhof fest, daß sowohl S-(+)-Ketamin als auch Ketamin-Razemat in geringen Konzentrationen eine Steigerung der Kontraktilität, der isometrischen Kraft sowie der isotonischen Verkürzung des Herzmuskels verursachte. Bei höheren Konzentrationen, die einer Narkosemedikation entsprechen, wurde ein direkt negativer inotropischer Effekt beobachtet, den die Autoren ebenfalls wie die Arbeitsgruppe um Baum [9] in Zusammenhang mit einer Abnahme der intrazellulären Kalziumkonzentration erklärten.

In der dritten Studie der vorgelegten Arbeit war sowohl ein Abfall des Blutdruckes unter Ketamin-Razemat als auch unter S-(+)-Ketamin zu beobachten. Nach Bolusgabe der Prüfsubstanzen konnte unter extrakorporaler Perfusion die isolierte Reaktion des Gefäßsystems beobachtet werden. Unter Ketamin-Razemat kam es in der ersten Minute zu einem signifikanten Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) um 16%, im weiteren Verlauf stieg der MAP wieder etwas unterhalb des Ausgangsniveaus bis zum Ende des Meßzeitraumes an. In der Patientengruppe unter S-(+)-Ketamin fand ebenfalls ein Abfall des MAP um 14% kontinuierlich über die ersten 5 Minuten des Beobachtungszeitraumes statt. Es schien, als ob der gleiche Effekt langsamer und insgesamt weniger stark ausgeprägt unter S-(+)-Ketamin stattfand. Allerdings konnten für diese Beobachtung in der vorliegenden Studie keine

Signifikanzen nachgewiesen werden. Unter Ketamin-Razemat mit halber Dosierung verhielt sich der MAP wie unter Plazebo ohne signifikante Veränderungen im Zeitverlauf. Die im weiteren Verlauf der vorliegenden Untersuchung höheren MAP-Werte in der Plazebogruppe wurden am ehesten als Folge einer nachlassenden Wirkung der Basisanästhetika angesehen, die sich in den Verumgruppen aufgrund der Ketaminmedikation noch nicht zeigte.

Die initiale Reduktion des mittleren arteriellen Blutdrucks unter Ketamin-Razemat und geringer ausgeprägt unter S-(+)-Ketamin, wurde von den Untersuchern als arteriell vasodilatierender Effekt angesehen. Dieses Ergebnis entsprach der in der Arbeitsgruppe von Kanellopoulos [37] in vitro an isolierten Aortenmuskeln von Ratten nachgewiesenen direkten Vasodilatation durch Ketamin. Allerdings wurde dem S-(+)-Ketamin im Gegensatz zu der vorliegenden Studie eine stärkere Wirkung bei gleicher Dosierung als dem Ketamin-Razemat zugeschrieben.

Isolierte vaskuläre Effekte auf das venöse Gefäßsystem konnten in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden. Während der extrakorporalen Perfusion an der Herz-Lungenmaschine konnte kein signifikanter Unterschied der Oxigenatorvolumenabnahme unter den Prüfmedikationen im Vergleich zur Plazebokontrolle beobachtet werden. Gegenteiliges beschrieb die Arbeitsgruppe um Lehot et al. [47] unter vergleichbaren Untersuchungsbedingungen. Sie beobachteten nach Bolusinjektion von Ketamin unter konstanten Bedingungen einer Fentanyl-Midazolam Narkose im Vergleich zu einer Plazebogabe eine verminderte Oxigenatorvolumenabnahme und interpretierten diesen Effekt als eine venösen Konstriktion und ein Pooling des Volumens aus dem venösen Gefäßsystem.

Der zentralvenöse Druck verhielt sich insgesamt konstant ohne signifikante Veränderungen im Zeitverlauf sowie zwischen den beobachteten Gruppen und bestätigte die Konstanz des venösen Volumens während des Beobachtungszeitraumes.

Kaye et al. [40] konnten eine kalziumkanalabhängige pulmonale Vasodilatation an isolierten, perfundierten Lungenpräparaten von Ratten nachweisen. Die durch Ketamin verursachte Dilatation der Arteria pulmonalis und das dadurch bedingte Abfallen des pulmonal arteriellen Gefäßwiderstandes war in dieser Studie signifikant. Durch den Kalziumantagonisten Verapamil konnte diese Wirkung wieder nahezu vollständig aufgehoben werden.

Gegenteiliges beobachteten Wolfe und Mitarbeiter [75] in vivo unter Ketaminanwendungen an Kindern. Bei diesen Patienten kam es zu einer signifikanten Erhöhung des pulmonal arteriellen Widerstandes. Dieser Effekt verstärkte sich bei Patienten mit präoperativ bekanntem erhöhten pulmonal arteriellen Widerstand und vor allem bei zusätzlichen Hypoxiebedingungen.

In der ersten Studie der vorliegenden Arbeit konnte eine Abnahme des pulmonal arteriellen Gefäßwiderstandes (PVR) unter Ketamin-Razemat und in ähnlicher Weise unter S-(+)-Ketamin während der ersten 10 Minuten beobachtet werden. Zum Zeitpunkt der Intubation stieg der PVR unter S-(+)-Ketamin signifikant an, während sich der pulmonal arterielle Gefäßwiderstand zu diesem Meßzeitpunkt unter Ketamin-Razemat nicht mehr veränderte. In der zweiten Studie der vorliegenden Arbeit zeigten sich keine signifikanten Veränderung des pulmonal arteriellen Gefäßwiderstandes, unter S-(+)-Ketamin nahm der pulmonalarterielle Mitteldruck um 10% während der ersten 6 Minuten nach Bolusgabe ab und normalisierte sich wieder auf das Ausgangsniveau bis zum Ende des Meßzeitraumes.

Der systemische Gefäßwiderstand (TSR) stieg bei Narkoseeinleitung in der Patientengruppe unter S-(+)-Ketamin während der ersten 3 Minuten um 14% an und unterschied sich zu diesem Meßzeitpunkt signifikant zu der Ketamin-Razemat-Gruppe, die in den ersten 10 Minuten keine signifikanten Veränderungen verzeichnete. Erst zum Zeitpunkt der Intubation kam es wieder in beiden Gruppen zu einer vergleichbaren Erhöhung des TSR. Dieser Effekt wurde von den Untersuchern als Streßantwort der Patienten durch die Intubation bei noch nicht ausreichender Narkosetiefe zu diesem Untersuchungszeitpunkt interpretiert. In der zweiten Studie der vorliegenden

Arbeit zeigten sich keine signifikanten Veränderungen des TSR im Zeitverlauf und unter den Prüfgruppen.

Gegensätzliches beobachteten Kreuscher und Gauch [43] in Untersuchungen von Ketaminanwendungen am Menschen. Mit einer intravenösen Dosis von 1,5 mg/kg Ketamin-Razemat kam es in dieser Studie regelmäßig zu einem Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes.

In der vorliegenden Studie zeigten sich weder klinisch relevante Veränderungen von Parametern der Oxygenierung noch des Säure-Basen-Haushaltes unter Ketaminanwendung. Bestätigt werden diese Ergebnisse von Hensel et al. [32]. Sie konnten in ihrer Untersuchung ebenfalls keine nennenswerten Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes nachweisen.

Bornscheuer et al. [10] beschrieben in ihren Untersuchungen an Patienten zu arthroskopischen Knieoperationen sowohl bei S-(+)-Ketamin als auch bei Ketamin-Razemat einen signifikanten Anstieg der Sauerstoffsättigung im Vergleich zu der Ausgangssättigung von 97% auf 98%.

Die Arbeitsgruppe von Zsigmond et al. [79] beschrieb bei spontanatmenden Patienten eine signifikante Verringerung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks ( $\text{PaO}_2$ ) 5-10 Minuten nach einer schnellen intravenösen Bolusinjektion von 2mg/kg Körpergewicht Ketamin. Im Gegensatz dazu stellten Rust et al. [57] bei Patienten, die mit 10-15 mg Diazepam intravenös prämediziert wurden keine signifikante Änderung des  $\text{PaO}_2$  oder des Kohlendioxidpartialdrucks ( $\text{PaCO}_2$ ) entsprechend den Beobachtungen in der vorliegenden Studie fest.

Lumb und Mitarbeiter [48] beschrieben an Untersuchungen mit Hunden bei Ketaminanwendung im Vergleich zu einer Halothannarkose einen niedrigeren pulmonalen Rechts-Links-Shunt und eine höhere arterielle Sauerstoffsättigung. In der hier gegenständlichen Studie konnte in keiner der untersuchten Gruppen eine signifikante Veränderung des pulmonalen Rechts-Links-Shunts durch Ketaminanwendungen festgestellt werden.

Zusammenfassend zeigten sich keine relevanten Unterschiede im hämodynamischen Wirkungsprofil von S-(+)-Ketamin verglichen mit den bekannten Effekten des Razemats. Eine Narkose bestehend aus der Kombination von Ketamin plus Midazolam ist nach den aus der vorliegenden Studie entnommenen Ergebnissen mit den angegebenen Dosierungen unter hämodynamisch stabilen Verhältnissen möglich [76]. Unter einer Basisnarkose in Kombination mit Benzodiazepin und Opioid traten keine unerwünschten Effekte auf, so daß hier ein Einsatz problemlos möglich erscheint. Allerdings ergeben sich keine Änderungen bei den zurückhaltenden Empfehlungen zur Narkoseeinleitung bei Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve und dies auch nicht in Kombination mit hochdosierten Benzodiazepinen.

Durch den Einsatz des S-(+)-Ketamin ließ sich somit eine hämodynamisch gleichartige Narkose mit gleichzeitig geringerer Substanzbelastung erreichen, womit auch eine bessere Verträglichkeit erwartet werden kann.

Die Verwendung von S-(+)-Ketamin eröffnet so eine größere therapeutische Sicherheit, wobei die Kombination mit einem Benzodiazepin wie Midazolam unverändert empfohlen werden muß [2,20,29].

## **5. Zusammenfassung**

### **Ziel der Studien**

Prüfung der hämodynamischen Effekte von S-(+)-Ketamin im Vergleich zum Ketamin-Razemat zur Narkoseeinleitung, im steady-state einer Basisnarkose und bei sistierender myokardialer Funktion während der extrakorporalen Zirkulation.

### **Methodik**

**Patienten:** 90 männliche Patienten, die sich einer elektiven koronarchirurgischen Operation unterziehen mußten.

Studiendesign: doppelblind, randomisiert.

**Studie I:** Narkoseeinleitung mit 3 mg/kg Ketamin-Razemat plus 0,15 mg/kg Midazolam oder 1,5 mg/kg S-(+)-Ketamin plus 0,15 mg/kg Midazolam als Kurzinfusion über 10 Minuten.

Meßparameter: erweitertes hämodynamisches Monitoring mit rechts-ventrikulären Volumina und Drücken.

**Studie II:** Bolusgabe von 3 mg/kg Ketamin-Razemat, 1,5 mg/kg S-(+)-Ketamin oder NaCl 0,9% als Plazebo in einer Fentanyl-Midazolam-Basisnarkose.

Meßparameter: erweitertes hämodynamisches Monitoring entsprechend der Studie I, zusätzlich linksventrikulärer systolischer und enddiastolischer Druck sowie die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ( $dp/dt$ ) des linken Ventrikels. Bestimmung von Parametern der Oxygenierung und des Säure-Basen-Haushaltes aus arteriellen und gemischtvenösen Blutgasanalysen.

**Studie III:** Im steady-state einer Fentanyl-Midazolam Basisnarkose während der extrakorporalen Perfusion an der Herz-Lungenmaschine erfolgte die Bolusgabe von 3 mg/kg Ketamin-Razemat, 1,5 mg/kg S-(+)-Ketamin, 1,5 mg/kg Ketamin-Razemat und Plazebo (NaCl 0,9%).

Meßparameter: mittlerer arterieller Druck, zentralvenöser Druck und Volumen im venösen Reservoir der Herz-Lungenmaschine.

## **Ergebnisse**

**Studie I:** Herzfrequenz und arterieller Blutdruck blieben bis zu der Intubation konstant, diese führte zu einem signifikanten Anstieg dieser Parameter. Schlagvolumenindex und Cardiac index reduzierten sich unter S-(+)-Ketamin verglichen mit dem Ketamin-Razemat geringfügig. Die links- und rechtsventrikulären Füllungsparameter waren konstant.

**Studie II:** Systolischer arterieller Druck und linksventrikulärer Druck nahmen unter Ketamin-Razemat während der ersten 3 Minuten des Beobachtungszeitraumes um 12% ab, die rechts- und linksventrikulären Füllungsparameter verhielten sich konstant. Unter S-(+)-Ketamin zeigten sich keine signifikanten Änderungen der Hämodynamik über den Untersuchungszeitraum. Klinisch relevante Veränderungen von Parametern der Oxygenierung und des Säure-Basen-Haushaltes fanden sich nicht.

**Studie III:** Es zeigte sich eine signifikante arterielle Vasodilatation in der Ketamin-Razemat-Gruppe während der ersten Minute des Beobachtungszeitraumes, die venösen Parameter zeigten keine Gruppenunterschiede.

## **Schlußfolgerung:**

S-(+)-Ketamin zeigte im Vergleich zu dem bisher verfügbaren Ketamin-Razemat keine relevanten Unterschiede im hämodynamischem Verhalten.

## **6. Literaturnachweis**

1. **Adams HA, Claussen E, Gebhardt B, Biscoping J, Hempelmann G**  
Die Analgosedierung katecholaminpflichtiger Beatmungspatienten mit Ketamin und Midazolam.  
Anaesthesist. 40:238-244; 1991.
2. **Adams HA, Thiel A, Jung A, Fengler G, Hempelmann G**  
Untersuchungen mit S-(+)-Ketamin an Probanden, endokrine- und Kreislaufreaktionen, Aufwachverhalten und Traumerlebnisse.  
Anaesthesist. 41:588-596; 1992.
3. **Adams HA, Biscoping J, Russ W, Thiel A, Hempelmann G**  
Untersuchungen zur sedativ-analgetischen Medikation beatmungspflichtiger Intensivpatienten.  
Anaesthesiologie und Intensivmedizin 208:32-47; 1989.
4. **Adams HA, Beigl B, Schmitz CS, Batles-Götz B**  
Totale intravenöse Anästhesie (TIVA) in der Alterschirurgie. S-(+)-Ketamin versus Alfentanil.  
Anaesthesist (Suppl 3) 44:S540-548, 1995
5. **Adams HA, Werner C**  
Vom Razemat zum Eutomer: (S)-Ketamin  
Anaesthesist 46:S1026-1042, 1997
6. **Adams HA**  
S-(+)-Ketamin - heute und morgen  
Anaesthesist (Suppl 1) 46:S1-S2, 1997
7. **Adams HA**  
Kreislaufinteraktionen bei total intravenöser Anästhesie und Analgosedierung  
Anaesthesist 46: 1081-1087, 1997
8. **Bastigkeit M**  
S(+)-Ketamin: Mehr Wirkung - weniger Nebenwirkung. Rettungsdienst 2:18-23, 1998.
9. **Baum VC, Tecson MT**  
Ketamine inhibits transsarkolemmal calcium entry in guinea pig myocardium: direkt evidence by single cell voltage clamp.  
Anesth. Analg. 73:804-807; 1991.
10. **Bornscheuer A, Lübke N, Mahr KH, Adams HA, Piepenbrock S, Kirchner E**  
Endokrine Reaktionen, Kreislauf- und Aufwachverhalten bei Ketamin-/Midazolam-Narkosen  
Anaesthesist 46:1043-1049, 1997



11. **Bortz J**  
Lehrbuch der Statistik für Sozialwissenschaftler.  
Springer Verlag 414 ff1989.
12. **Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PR**  
Psychedelic Effects of Ketamine in Healthy Volunteers  
Anesthesiology 88:82-88, 1998
13. **Brandt M, Dick W**  
Intramuskuläre Applikation von Ketamin zur Analgesie bei  
polytraumatisierten im Schock.  
Notfallmedizin 15:201-216; 1989.
14. **Chaspakis G, Kekis N, Sakkalis C, Kolios D**  
Use of ketamine and pancuronium for anesthesia for patients in  
hemorrhagic shock.  
Anesth. Analg. 52:282-287; 1973.
15. **Cook DJ, Carton EG, Housmans PR**  
Mechanism of the positive inotropic effect of ketamine in isolated ferret  
ventricular papillary muscle.  
Anesthesiology 74:880-888; 1991.
16. **Corssen G, Gutierrez J, Reves JR, Huber FC**  
Ketamine in anesthetic management of asthmatic patients.  
Anesth. Analg. 51:588-1972.
17. **Crozier TA, Sumpf E**  
Der Einfluß einer totalen intravenösen Anästhesie mit  
S-(+)-Ketamin/Propofol auf hämodynamische, endokrine und  
metabolische Streßreaktionen im Vergleich zu Alfentanil/Propofol bei  
Laparotomien.  
Anaesthesist 45:1015-1023, 1996
18. **Davies AE, McCans JL**  
Effects of barbiturate anesthetics and ketamine on the force-frequency  
relation of cardiac muscle. Eur.J.Pharmacol. 59:65-73, 1979.
19. **Dhainaut JF, Brunet F, Monsallier JF**  
Bedside evaluation of right ventricular performance using a rapid  
computerized thermodilution method.  
Crit. Care Med 15:148-152; 1987.
20. **Doenicke A, Angster R, Mayer M, Adams HA, Grillenberger G, Neubauer AE**  
Die Wirkung von S-(+)-Ketamin auf Katecholamine und Cortisol im  
Serum.  
Anaesthesist. 41:597-603; 1992.

21. **Doenicke A, Kugler J, Mayer M, Angster R, Hoffmann P**  
Ketamin-Razemat oder S-(+)-Ketamin und Midazolam. Die Einflüsse auf Vigilanz, Leistung und subjektives Befinden.  
Anaesthesist. 41:610-618; 1992.
22. **Doenicke A, Kugler J, Emmert M, Laub M, Kleiner H**  
Ein Leistungsvergleich nach Ketamin und Methohexital.  
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 40:146-155; 1969.
23. **Doenicke A, Kettler D, List WF, Radke J, Tarnow J**  
Anästhesiologie (Lehrbuch, 7. Auflage)  
Springer-Verlag; 1995
24. **Domino EF, Chodoff P, Corssen G**  
Pharmacology effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man.  
Clin. Pharmacology and Therapeutics 6:279-291; 1965.
25. **Drayer DE**  
Pharmacodynamic and pharmacokinetic differences between drug enantiomers in humans: An overview.  
Clinical Pharmacology and Therapeutics 40:125-133; 1986.
26. **Engelhardt W**  
Aufwachverhalten und psychomimetische Reaktionen nach S-(+)-Ketamin  
Anaesthesist (Suppl 1) 46:S38-S42, 1997
27. **Figallo EM, Casali H, McKenzie R, Tantisira B, Wadhwa RK, Taylor FH**  
Ketamine as the sole anaesthetic agent for laparoscopic sterilization. The effects of premedication on the frequency of adverse clinical reactions.  
Br. J. Anaesth. 49:1159-1165; 1977.
28. **Fine J, Finestone SC**  
Sensory disturbance following ketamine anesthesia recurrent hallucinations.  
Anesth. Analg. 52:428-430; 1973.
29. **Freye E, Dähn H, Engel M**  
Die zentralnervösen exzitatorischen Effekte von Ketamin werden durch den Zusatz von Midazolam verringert.  
Anasth. Intensivther. Notfallmed. 24:368-372; 1989.
30. **Hatano S, Sadove MS, Keane DM, Boggs RE, El-Naggar MA**  
Diazepam-Ketamine anesthesia for open heart surgery "micro-mini" drip administration technique.  
Anaesthesist. 25:457-463; 1976.

31. **Hempelmann G, Kuhn DFM**  
Klinischer Stellenwert des S-(+)-Ketamin  
Anaesthesist (Suppl 1) 46:S3-S7, 1997
32. **Hensel I, Braun U, Kettler D, Knoll D, Martel J, Paschen K.**  
Untersuchungen über Kreislauf- und Stoffwechselveränderungen unter  
Ketamin-Narkose.  
Anaesthesist. 21:44-49; 1972.
33. **Hirota K, Hashimoto Y, Sakai T, Sato T, Ishihara H, Matsuki A**  
In vivo spasmolytic effect of ketamine and adrenaline on  
histamine-induced airway constriction  
Acta Anaesthesiol Scand 42:184-188, 1998
34. **Hirshman CA, Downes H, Farbood A, Bergman NA**  
Ketamine block of bronchospasm in experimental canine asthma.  
Br. J. Anaesth. 51:713-1979.
35. **Ivankovich A.D, Miletich DJ, Reimann C, Albrecht RF, Zahed B**  
Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats.  
Anesth. Analg. 53:924-933; 1974.
36. **Jackson APF, Dhadphale PR, Callaghan ML, Alseri S**  
Haemodynamic studies during induction of anaesthesia for open-heart  
surgery using diazepam and ketamine.  
Br. J. Anaesth. 50:375-378; 1978.
37. **Kanellopoulos A, Lenz G, Mühlbauer B**  
Stereoselektive Differences in the Vasorelaxing Effects of S(+) and R(-)  
Ketamine on Rat Isolated Aorta  
Anesthesiology 88:718-724, 1998
38. **Kaplan JA Hemodynamic monitoring**  
Aus dem Lehrbuch: Cardiac Anesthesia, second Edition, edited by Joel A.  
Kaplan, M. D. 1:179-225; 1987.
39. **Kaump DH, Kurtz SM, Fisker RA, Schardein JL, Reutner TF**  
Toxicology of Ketamine.  
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 40:12-19; 1969.
40. **Kaye AD, Banister RE, Anwar M, Feng CJ, Kadowitz PJ,  
Nossaman BD**  
Pulmonary Vasodilation by Ketamine Is Mediated in Part by L-Type  
Calcium Channels  
Anesth. Analg. 87:956-962, 1998
41. **Kettler G, Hellige G, Hensel I, Martel J, Bretschneider HJ**  
Die Bedeutung von hämodynamischen Veränderungen durch Ketamin  
für den Sauerstoffbedarf und die Sauerstoffversorgung des Herzens.  
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 69:22-36; 1973.

- 42. Korttila K, Levanen J**  
Untoward effects of ketamine combined with diazepam for supplementing conduction anaesthesia in young and middle-aged adults.  
Acta Anaesthesiol. Scand. 22:640-648; 1978.
- 43. Kreuscher H, Gauch H**  
Kreislaufanalytische Untersuchung bei Anwendung von Ketamin am Menschen.  
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 40:52-63; 1968.
- 44. Kunst G, Martin E, Graf BM, Hagl S, Vahl CF**  
Actions of Ketamine and Its Isomers on Contractility and Calcium Transients in Human Myocardium  
Anesthesiology 90:1363-1371, 1999
- 45. Kurth M**  
Anästhesie und Analgosedierung mit Ketamin bei Patienten einer Intensivstation.  
Anaesthesiologie und Intensivmedizin 24:270-272; 1983.
- 46. Langrehr D, Stolp W**  
Der Einfluss von Ketamin auf verschiedene Vitalfunktionen des Menschen. (Experimentielle Untersuchung und klinische Erfahrung bei 1300 Fällen).  
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 40:25-49; 1969.
- 47. Lehot JJ, George M, Durand PG, Robin J, Villard J, Estanove S**  
Ketamine induced venous constriction.  
Hopital Cardiovasculaire Louis Pradel, Lyons, France 87, 1992.
- 48. Lumb PD, Silvay G, Weinreich AI, Shiang H**  
A comparison of the effects of continuous ketamine infusion and halothane on oxygenation during one-lung anaesthesia in dogs.  
Can. Anaesth. Soc. J. 26:394-401; 1979.
- 49. Lundy PM, Lockwood PA, Thompson G, Frew R**  
Differential effects of ketamin isomers on neuronal and extraneuronal catecholamine uptake mechanisms.  
Anesthesiology 64:359-363; 1986.
- 50. Lundy PM, Gowdey W, Colhoun EH**  
Tracheal smooth muscle relaxant effect of ketamine.  
Br. J. Anaesth. 46:333-1974.
- 51. Mankikian B, Cantineau JP, Sartene R, Clergue F, Viars P**  
Ventilatory pattern and chest wall mechanics during ketamine anesthesia in humans.  
Anesthesiology 65:492-499; 1986.

52. **Marietta MP, Way WL, Castagnoli N Jr, Trevor AJ**  
On the pharmacology of the ketamine enantiomorphs in the rat.  
J. Pharmacol. Exp. Ther. 202:157-165; 1977.
53. **Marlow R, Reich D.L, Neustein S, Silvay G**  
Haemodynamic response to induction of anaesthesia with ketamine / midazolam.  
Can.J.Anaesth. 38,7:844-848, 1991.
54. **Meyers EF, Charles P**  
Prolonged adverse reactions to ketamine in children.  
Anesthesiology 49:39-40; 1978.
55. **Morel D.R, Forster A, Gemperle M**  
Noninvasive evaluation of breathing pattern and thoraco-abdominal motion following the infusion of ketamine or droperidol in humans.  
Anesthesiology 65:392-398; 1986.
56. **Moretti RJ, Hassan SZ, Goodman LI, Meltzer HY**  
Comparison of ketamine and thiopental in healthy volunteers: effects on mental status, mood, and personality.  
Anesth. Analg. 63:1087-1096; 1984.
57. **Rust M, Landauer B, Kolb E**  
Stellenwert von Ketamin in der Notfallsituation.  
Anaesthesist. 27:205-212; 1978.
58. **Ryder S, Way WL, Trevor AJ**  
Comparative pharmacology of the optical isomers of ketamine in mice.  
Eur. J. Pharmacol. 49:15-23; 1978.
59. **Sabathie M, Segulier F**  
Hepatic tolerance to ketamine-hydrochlorid. In.V.European Congress of Anaesthesiology, Paris.Excerpta Medica, Amsterdam (International Congress Series) 452:139-140; 1978.
60. **Schaer HM, Marx GF**  
Anaesthesie für die Sectio caesariae bei akuter viraler Hepatitis.  
Anaesthesist. 27:553-556; 1978.
61. **Schaps D, Hauenschield E**  
Anwendungen von Ketamin bei lebergeschädigten Patienten.  
Anaesthesist. 26:172-175; 1977.
62. **Schwender D, Taeger K, Brendel C**  
Die perioperative Betreuung des Patienten mit Asthma bronchiale.  
Anaesthesiologie und Intensivmedizin 28:711987.
63. **Sharkey SW**  
Beyond the wedge: clinical physiology and the Swan-Ganz catheter  
Am. J. Med. 83: 111-122; 1987.

- 64. Sklar GS, Zukin .R, Reilly TA**  
Adverse reactions to ketamine anaesthesia..  
Anaesthesia 36:183-187; 1981.
- 65. Spotoft H, Korshin JD, Bredgaard Sorensen M, Skovsted P**  
The cardiovascular effects of ketamine used for induction of anaesthesia  
in patients with valvular hearth disease.  
Can. Anaesth. Soc. J. 26:463-467; 1979.
- 66. Sprung J, Schuetz SM, Stewart RW, Moravec CS**  
Effects of Ketamine on the Contractility of Failing and Nonfailing Human  
Muscles In Vitro  
Anesthesiology 88:1202-1210, 1998
- 67. Tarnow J, Hess W**  
Flunitrazepam-Vorbehandlung zur Vermeidung von kardiovaskulären  
Nebenwirkungen von Ketamin.  
Anaesthesist. 28:468-473; 1979.
- 68. Tolksdorf W, Reinhard F, Hartung M, Baumann S**  
Vergleichende Untersuchungen zu Wirkung und Nebenwirkung von  
Midazolam-Ketamin-Kombinationsnarkosen un einer Thiopental-  
induzierten Enfluran-Lachgas-Narkose für kleinere gynäkologische  
Eingriffe.  
Anaesthesiologie und Intensivmedizin 198:58-64; 1988.
- 69. Tolksdorf W**  
Ketamin: Von der Mononarkose zur Kombinationsnarkose.  
Anaesthesiologie und Intensivmedizin 198:27-57; 1988.
- 70. Wanna HT, Gergis SD,**  
Procaine, lidocaine, and ketamine inhibit histamine-induced contracture  
of guinea pig tracheal muscle in vitro.  
Anesth. Analg. 57:25-27; 1978.
- 71. Way WL, Trevor AJ, Cerreta KV, Ryder S,**  
Pharmacological properties of the optical isomers of ketamine.  
Arch. Toxcol. 1:3631978.
- 72. Wegmann FJ, Jensen TH, Valentin N,**  
Universelle intravenöse Anästhesie mit Ketamin und Midazolam. Eine  
einfache Technik.  
Anaesthesist. 39:367-370; 1990.
- 73. White PF, Ham J, Way WL, Trevor AJ,**  
Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients.  
Anesthesiology 52:231-239; 1980.

- 74. White PF, Schüttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ,**  
Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in  
volunteers.  
Br. J. Anaesth. 57:197-203; 1985.
- 75. Wolfe RR, Loehr JP, Schaffer MS, Wiggins JWJ,**  
Hemodynamic effects of ketamine, hypoxia and hyperoxia in children  
with surgically treated congenital heart disease residing greater than or  
equal to 1,200 meters above sea level.  
Am. J. Cardiol. 67:84-87; 1991.
- 76. Zickmann B, Boldt J, Ballesteros M, Quis S, Knothe C,**  
**Hempelmann G**  
Hämodynamische Auswirkungen der Narkoseeinleitung mit Ketamin-  
Razemat versus S-(+)-Ketamin in der Koronarchirurgie  
Anaesthesist (Suppl 1) 41:S184, 1992
- 77. Zielmann S, Kazmaier S, Schnüll S, Weyland A**  
S-(+)-Ketamin und Kreislauf  
Anaesthesist (Suppl 1) 46:S43-S46, 1997
- 78. Zsigmond EK, Kumar SM, Raza SM, Yoon M,**  
Clinical pharmacologic basis for benzodiazepine-anesthesia in patients  
with coronary occlusion.  
NPP Books P. O. Box 1491, Ann Arbor, MI 48106 77-92; 1990.
- 79. Zsigmond EK, Matsuki A, Kothary SP, Jallad M**  
Arterial hypoxemia caused by intravenous ketamine.  
Anesth. Analg. 55:311-314; 1976.

Tabelle 2: Meßwerte Studie I:

## 7. Tabellen

	vor Einleitung	nach 5 Minuten	nach 10 Minuten	nach Intubation	nach 15 Minuten
Herzfrequenz (l/min)					
Razemat	68,42 ± 16,28	70,25 ± 18,02	71,75 ± 16,65	73,88 ± 15,3	73,58 ± 16,3
S-(+)-Ketamin	68,13 ± 19,9	68 ± 16,58	71,25 ± 17,3	76,5 ± 16,31	71 ± 11,89
systolischer arterieller Druck (mmHg)					
Razemat	146,75 ± 19,57	144,88 ± 25,52	129,67 ± 32,72	155,25 ± 23,84	128,92 ± 9,47
S-(+)-Ketamin	146,75 ± 17,02	138,5 ± 22,05	129,13 ± 12,65	144 ± 14,32	114,75 ± 18,45
mittlerer arterieller Druck (mmHg)					
Razemat	95,25 ± 14,48	97 ± 16,29	90,58 ± 22,48	102,88 ± 18,4	88,42 ± 14,25
S-(+)-Ketamin	97 ± 11,35	98,13 ± 17,39	82,25 ± 10,31	101,68 ± 7,45	81,13 ± 12,9
diastolischer arterieller Druck (mmHg)					
Razemat	69 ± 12,59	72,38 ± 14,8	70 ± 17,59	88,75 ± 15,05	65 ± 9,33
S-(+)-Ketamin	72,5 ± 11,98	74,25 ± 15,36	71,13 ± 8,58	73,13 ± 7,04	62,38 ± 12,18
pulmonalarterieller Mitteldruck (mmHg)					
Razemat	18,88 ± 7,02	19,75 ± 6,8	18,88 ± 4,67	19,67 ± 6,08	16,88 ± 4,3
S-(+)-Ketamin	19,68 ± 11,26	9 ± 10,72	18,88 ± 8,15	20,5 ± 9,99	17,5 ± 5,6
pulmonalkapillarer Verschußdruck (mmHg)					
Razemat	91,7 ± 4,8	10,88 ± 5,17	11,67 ± 4,1	12 ± 5,49	9,42 ± 3,12
S-(+)-Ketamin	10,75 ± 7,95	13,68 ± 11,1	11,38 ± 7,52	12 ± 7,69	9 ± 4,57
zentraler Venendruck (mmHg)					
Razemat	6 ± 2,49	7,08 ± 3,2	7,92 ± 2,84	8,08 ± 2,48	6,58 ± 2,54
S-(+)-Ketamin	5,25 ± 1,88	7,38 ± 1,85	7 ± 1,98	7,68 ± 3,78	6,5 ± 2
systolischer rechtsventrikulärer Druck (mmHg)					
Razemat	31,88 ± 8,09	31,92 ± 7,94	26,38 ± 6,11	31,5 ± 6,71	29,58 ± 7,86
S-(+)-Ketamin	30,13 ± 12,9	32,68 ± 13,67	33,13 ± 10,05	32,13 ± 5,94	29,38 ± 5,42
diastolischer rechtsventrikulärer Druck (mmHg)					
Razemat	6,17 ± 2,85	7,42 ± 2,54	8,25 ± 2,7	8,42 ± 2,87	6,92 ± 2,07
S-(+)-Ketamin	6,25 ± 3,05	7,25 ± 3,4	7,13 ± 2,85	8,88 ± 6,69	7 ± 1,98
Herzzeitvolumen (L/min)					
Razemat	7,06 ± 2,13	7,05 ± 2,13	6,78 ± 1,77	7,22 ± 1,72	6,66 ± 1,57
S-(+)-Ketamin	5,96 ± 1,13	5,08 ± 0,94	5,2 ± 1,36	5,62 ± 1,52	5,54 ± 1,04
Herzindex (L/min/m <sup>2</sup> )					
Razemat	3,78 ± 1,09	3,88 ± 1,22	3,68 ± 1,02	3,9 ± 1	3,59 ± 0,8
S-(+)-Ketamin	3,05 ± 0,7	2,68 ± 0,48	2,6 ± 0,72	2,97 ± 0,78	2,94 ± 0,52



		vor Einleitung	nach 5 Minuten	nach 10 Minuten	nach Intubation	nach 15 Minuten
rechtsventrikuläre Auswurffraktion (%)	Razemat S-(+)-Ketamin	Q44 ± Q1 Q41 ± Q09	Q44 ± Q03 Q37 ± Q1	Q42 ± Q03 Q4 ± Q03	Q48 ± Q12 .039 ± Q03	Q4 ± Q1 Q42 ± Q05
enddiastolisches Ventrikelvolumen (ml)	Razemat S-(+)-Ketamin	248,27 ± 55,39 209,38 ± 44,46	230,61 ± 41,55 217,13 ± 22,67	234,64 ± 63,37 193,13 ± 32,77	519,46 ± 81,71 161 ± 25,05	238,18 ± 74,27 187,75 ± 24,96
endsystolisches Ventrikelvolumen (ml)	Razemat S-(+)-Ketamin	141,82 ± 54,88 151,13 ± 34,27	130,73 ± 36,42 138,13 ± 23,64	138,18 ± 52,85 117,68 ± 51,38	139,27 ± 59,6 115,13 ± 15,38	144,45 ± 68,55 108,25 ± 16,98
Schlagvolumen des Ventrikels (ml)	Razemat S-(+)-Ketamin	101,45 ± 16,49 88,25 ± 22,98	100,18 ± 22,31 79 ± 19,35	97,36 ± 23,67 79,5 ± 20,16	91,55 ± 20,12 75,88 ± 20,77	98,73 ± 23,14 79,75 ± 16,09
enddiastolischer Volumenindex (ml/m <sup>2</sup> )	Razemat S-(+)-Ketamin	132,73 ± 39,05 111,25 ± 24,5	125,45 ± 23,25 117,5 ± 14,77	127,36 ± 38,72 105,13 ± 17,57	151,55 ± 21,87 101,13 ± 12,67	115,36 ± 36,56 98,68 ± 12,75
endsystolischer Volumenindex (ml/m <sup>2</sup> )	Razemat S-(+)-Ketamin	78,09 ± 36,16 68,88 ± 19,48	71,27 ± 24,02 81,75 ± 23,03	75,09 ± 32,19 62,88 ± 11,88	80,55 ± 40,59 61,13 ± 8,92	81,45 ± 33,48 60,13 ± 12,84
Schlagvolumenindex (ml/m <sup>2</sup> )	Razemat S-(+)-Ketamin	55,01 ± 8,19 47,13 ± 12,8	54,11 ± 11,12 41,88 ± 10,09	52,68 ± 12,27 42 ± 10,52	48,28 ± 10,99 40 ± 10,53	50,58 ± 11,62 42,25 ± 7,96
systemischer Gefäßwiderstand (dyn·s·cm <sup>-5</sup> )	Razemat S-(+)-Ketamin	108,17 ± 517,25 127088 ± 3049	1108,88 ± 229,56 148,75 ± 376,23	1047,98 ± 203,05 1233,13 ± 248,75	1178 ± 334,45 1397,68 ± 333,49	1045,42 ± 223,17 1090,5 ± 270,37
pulmonaler Gefäßwiderstand (dyn·s·cm <sup>-5</sup> )	Razemat S-(+)-Ketamin	11258 ± 46,38 128 ± 7419	98,75 ± 21,14 120 ± 40,04	86,5 ± 27,27 115 ± 37,14	88,75 ± 31,35 137,68 ± 60,52	92,42 ± 20,33 124,13 ± 35,29
linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (p·min·m <sup>-2</sup> )	Razemat S-(+)-Ketamin	68,09 ± 18,78 57,4 ± 19,35	66,47 ± 18,55 46,7 ± 17,88	58,78 ± 20,46 45,88 ± 14,09	68 ± 19,17 48,9 ± 14,53	52,44 ± 12,64 40,94 ± 11,68
rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex (p·min·m <sup>-2</sup> )	Razemat S-(+)-Ketamin	14,45 ± 4,66 11,88 ± 4,6	14,28 ± 4,48 10,81 ± 2,98	13,39 ± 3,7 10,29 ± 3,39	13,27 ± 4,88 10,7 ± 3,07	11,68 ± 4,1 9,94 ± 3,48



		vor Applikation	nach 3 Minuten	nach 6 Minuten	nach 9 Minuten	nach 12 Minuten	nach 15 Minuten
CO (L/min)	Razemat	5,99 ± 1,2	5,73 ± 1,98	5,78 ± 1,68	5,98 ± 2,31	6,31 ± 2,2	5,76 ± 2,39
	S-(+)-Ketamin	6,5 ± 2,15	6,26 ± 2,18	6,0 ± 1,95	5,88 ± 1,59	5,98 ± 1,68	5,84 ± 1,58
	Plazebo	7,75 ± 2,12	8,07 ± 1,86	7,69 ± 1,65	7,65 ± 1,79	7,6 ± 1,62	7,47 ± 1,73
Herzindex (L/min/m <sup>2</sup> )	Razemat	2,87 ± 0,78	2,98 ± 0,99	2,96 ± 0,8	3,05 ± 1,14	3,23 ± 1,23	2,95 ± 1,18
	S-(+)-Ketamin	3,35 ± 1,08	3,22 ± 1,05	3,09 ± 0,98	3,04 ± 0,88	3,08 ± 0,87	3,08 ± 0,85
	Plazebo	4,09 ± 1	4,23 ± 0,89	4,04 ± 0,82	4,02 ± 0,88	3,98 ± 0,76	3,92 ± 0,84
RVEF (%)	Razemat	0,39 ± 0,11	0,37 ± 0,11	0,38 ± 0,11	0,37 ± 0,1	0,38 ± 0,11	0,38 ± 0,12
	S-(+)-Ketamin	0,4 ± 0,12	0,39 ± 0,12	0,38 ± 0,11	0,38 ± 0,11	0,36 ± 0,11	0,36 ± 0,1
	Plazebo	0,41 ± 0,09	0,42 ± 0,1	0,4 ± 0,09	0,48 ± 0,1	0,41 ± 0,08	0,4 ± 0,08
SV (ml)	Razemat	70,75 ± 19,49	74,25 ± 9,86	74,88 ± 13,82	76,68 ± 20,37	81,25 ± 9,8	74 ± 21,01
	S-(+)-Ketamin	81,17 ± 38,77	86,92 ± 34,17	87,17 ± 38,65	85 ± 26,8	86,58 ± 27,16	84,75 ± 25,95
	Plazebo	94,5 ± 38,25	95,7 ± 26,88	81,6 ± 19,53	92,8 ± 9,99	95,8 ± 27,09	98 ± 23,16
EDV (ml)	Razemat	185,5 ± 45,67	90,63 ± 55,73	207,25 ± 50,4	212,63 ± 44,45	230,13 ± 34,54	202,75 ± 48,92
	S-(+)-Ketamin	233,25 ± 80,78	236,33 ± 92,06	248,25 ± 106,69	241,58 ± 96,72	233,67 ± 102,08	246,67 ± 101,48
	Plazebo	244,1 ± 117,26	244,1 ± 108,84	234,6 ± 83,94	231,1 ± 84,9	242,4 ± 78,16	235,6 ± 74,58
ESV (ml)	Razemat	114,75 ± 41,77	136,38 ± 21,5	132,38 ± 52,24	136 ± 42,68	138,13 ± 39,88	128,75 ± 47,58
	S-(+)-Ketamin	144,53 ± 71,81	143,42 ± 84,56	161,03 ± 98,64	156,83 ± 83,39	177,03 ± 98,59	170,25 ± 96,07
	Plazebo	143,6 ± 90,46	143,4 ± 82,46	148 ± 68,23	138,3 ± 63,67	146,6 ± 60,54	142,6 ± 58,55
SVI (ml/m <sup>2</sup> )	Razemat	36,38 ± 9,78	38 ± 11,05	38,5 ± 7,5	39,25 ± 10,25	41,63 ± 10,97	37,88 ± 10,38
	S-(+)-Ketamin	45,08 ± 16,08	44 ± 15,15	44,17 ± 14,7	43,5 ± 11,94	44,08 ± 11,86	43,25 ± 11,55
	Plazebo	43,5 ± 17,35	50,3 ± 13,77	48,1 ± 10,0	48,7 ± 11,37	50,2 ± 14,08	48,9 ± 12,45
EDVI (ml/m <sup>2</sup> )	Razemat	55,25 ± 23,65	108,13 ± 28,97	106,5 ± 26,97	108,88 ± 22,2	112,25 ± 16,58	104 ± 22,98
	S-(+)-Ketamin	116,75 ± 46,46	126,58 ± 53,78	127,25 ± 54,65	124,58 ± 53,36	135,42 ± 53,64	131,25 ± 55,89
	Plazebo	123,3 ± 63,38	128,3 ± 55,47	118,9 ± 46,38	121,5 ± 44,95	127,6 ± 41,82	124,3 ± 40,45

		vor Applikation	nach 3 Minuten	nach 6 Minuten	nach 9 Minuten	nach 12 Minuten	nach 15 Minuten
ESVI (ml/m <sup>2</sup> )	Razemat	58,88 ± 9,71	70,13 ± 26,54	68,13 ± 27,31	68,75 ± 9,82	70,75 ± 19,48	66,13 ± 24,5
	S-(+)-Ketamin	74,92 ± 40,64	77,42 ± 48,1	82,58 ± 50,75	81,08 ± 50,87	81,25 ± 21,18	88 ± 53,62
	Plazebo	78,6 ± 48,19	78,2 ± 44,09	79,8 ± 38,78	72,9 ± 37	77,3 ± 32,21	75,4 ± 31,68
TSR (dyn•s•cm <sup>-5</sup> )	Razemat	1078,38 ± 388,97	970,88 ± 332,97	940,75 ± 263,97	988,25 ± 387,39	817,63 ± 310,07	996,38 ± 375,11
	S-(+)-Ketamin	885,58 ± 281,39	900,88 ± 281,64	900,92 ± 281,8	882,67 ± 290,64	948,75 ± 326,07	944,92 ± 248,29
	Plazebo	729,5 ± 234,1	674,9 ± 179,72	705,5 ± 206,11	680 ± 201,66	682,3 ± 197,71	714,7 ± 98,25
PVR (dyn•s•cm <sup>-5</sup> )	Razemat	104,94 ± 36,37	88,88 ± 31,56	88,68 ± 32,36	84,01 ± 30,53	81 ± 27,52	101,76 ± 35,07
	S-(+)-Ketamin	88,05 ± 48,48	90,92 ± 51,73	79,51 ± 32,21	82,85 ± 27,67	88,11 ± 42,47	78,18 ± 32,29
	Plazebo	76,15 ± 39,62	75,31 ± 31,37	70,98 ± 24,79	77,08 ± 26,68	73,9 ± 29,37	73,28 ± 27,71
LVSMI (p•min•m <sup>-2</sup> )	Razemat	32,14 ± 36,37	30,19 ± 31,56	31,59 ± 32,36	38,06 ± 30,53	35,78 ± 27,52	31,06 ± 35,07
	S-(+)-Ketamin	39,67 ± 48,48	37,66 ± 51,73	36,33 ± 32,21	35,3 ± 27,67	37,36 ± 42,47	36,13 ± 32,29
	Plazebo	41,79 ± 39,62	42,94 ± 31,37	40,66 ± 24,79	38,87 ± 26,68	39,72 ± 29,37	39,01 ± 27,71
RVSMI (p•min•m <sup>-2</sup> )	Razemat	48 ± 1,22	49,4 ± 1,92	50,6 ± 1,3	4,8 ± 1,18	5,38 ± 1,22	4,98 ± 1,29
	S-(+)-Ketamin	5,67 ± 2,72	5,23 ± 2,49	4,37 ± 2,58	5,31 ± 2,36	5,41 ± 2,39	5,38 ± 2,48
	Plazebo	5,98 ± 3,23	6,14 ± 2,77	5,8 ± 2,5	6,27 ± 2,62	6,39 ± 2,59	6,18 ± 2,71
LVP (mmHg)	Razemat	105,75 ± 7,17	94,63 ± 10,8	98,13 ± 10,4	101,63 ± 9,64	102,38 ± 13,02	98,63 ± 14,53
	S-(+)-Ketamin	102,92 ± 10,81	102,42 ± 13,85	97,67 ± 15,65	97,67 ± 16,27	101,92 ± 14,13	102,92 ± 14,34
	Plazebo	109 ± 13,75	110 ± 13,96	109 ± 14,28	107,5 ± 13,88	107,5 ± 14,19	106,5 ± 13,79
LVEDP (mmHg)	Razemat	8 ± 1,4	8,5 ± 1,91	9 ± 2,07	9,13 ± 2,53	10 ± 2,88	9,63 ± 2,88
	S-(+)-Ketamin	7,5 ± 2,71	7,33 ± 3,05	7,58 ± 2,94	8 ± 2,88	8 ± 2,86	7,92 ± 2,94
	Plazebo	10,7 ± 3,1	10,7 ± 3,1	10,8 ± 3,16	11 ± 3,32	11 ± 3,13	10,9 ± 3,9
dp/dt (mmHg/s)	Razemat	1488,75 ± 475,42	1368,75 ± 487,66	1466,25 ± 485,29	1500 ± 534,52	1418,75 ± 505,64	1481,25 ± 462,09
	S-(+)-Ketamin	1625 ± 582,12	1562,5 ± 605,7	1483,33 ± 681,34	1388,33 ± 577,55	1425 ± 548,59	1488,33 ± 571,22
	Plazebo	1940 ± 216,14	1980 ± 531,69	1900 ± 542,22	1880 ± 571,75	1880 ± 213,92	1900 ± 622,9

		vor Applikation	nach 5 Minuten	nach 10 Minuten	nach 15 Minuten
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	Razemat	31,4 ± 8,29	324,04 ± 105,98	328,65 ± 94,48	335,9 ± 92,4
	S(+)-Ketamin	404,75 ± 75,18	382,02 ± 145,32	43,48 ± 84,4	486,72 ± 85,02
	Plazebo	394,82 ± 70,81	373,54 ± 82,15	376,06 ± 87,33	373,89 ± 84,85
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	Razemat	37,48 ± 3,35	36,2 ± 3,6	36,09 ± 3,72	36,7 ± 3,64
	S(+)-Ketamin	38,68 ± 5,11	36,55 ± 5,58	35,29 ± 6,0	36,37 ± 4,66
	Plazebo	37,55 ± 5,07	36,48 ± 6,57	36,9 ± 6,4	36,87 ± 6,4
pVO <sub>2</sub> (mmHg)	Razemat	53,5 ± 9,44	53,48 ± 12,87	51,15 ± 10,33	49,86 ± 11,75
	S(+)-Ketamin	21,29 ± 10,07	59,78 ± 11,96	53,89 ± 8,08	54,5 ± 8,38
	Plazebo	21,68 ± 10,16	59,68 ± 9,52	55,85 ± 8,16	56,36 ± 10,2
SaO <sub>2</sub> (mmHg)	Razemat	99,88 ± 0,9	99,8 ± 0,4	99,88 ± 0,24	99,88 ± 0,2
	S(+)-Ketamin	99,96 ± 0,05	99,96 ± 0,07	99,97 ± 0,05	99,98 ± 0,05
	Plazebo	99,96 ± 0,07	99,95 ± 0,09	99,94 ± 0,12	99,96 ± 0,07
SvO <sub>2</sub> (mmHg)	Razemat	84,65 ± 6,6	83,45 ± 9,98	82,53 ± 8,13	76,8 ± 11,62
	S(+)-Ketamin	83,97 ± 4,2	87,49 ± 5,8	85,48 ± 5,72	85,71 ± 5,74
	Plazebo	83,01 ± 4,98	86,48 ± 9,02	87,44 ± 4,59	87,03 ± 6,0
pH-Wert -log[H <sup>+</sup> ]	Razemat	7,4 ± 0,02	7,4 ± 0,02	7,4 ± 0,02	7,39 ± 0,02
	S(+)-Ketamin	7,4 ± 0,04	7,48 ± 0,04	7,42 ± 0,04	7,4 ± 0,04
	Plazebo	7,4 ± 0,06	7,4 ± 0,06	7,4 ± 0,06	7,39 ± 0,06
BE (mmol/L)	Razemat	0,38 ± 1,4	-0,16 ± 1,1	-0,98 ± 1,06	-1,24 ± 1,33
	S(+)-Ketamin	0,66 ± 2,19	0,78 ± 2,24	-0,31 ± 1,98	-0,64 ± 1,88
	Plazebo	-0,13 ± 2	-0,47 ± 1,63	-1,09 ± 1,58	-1,22 ± 1,6
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	Razemat	24,06 ± 1,7	23,45 ± 1,58	22,48 ± 1,56	22,49 ± 1,66
	S(+)-Ketamin	24,53 ± 2,5	24,18 ± 2,2	23,19 ± 2,9	22,98 ± 1,95
	Plazebo	23,69 ± 1,4	23,19 ± 1,48	22,7 ± 1,42	22,56 ± 1,45

		vor Applikation	nach 5 Minuten	nach 10 Minuten	nach 15 Minuten
Hb (g/dl)	Razemat	13,25 ± 0,9	12,76 ± 1,08	12,8 ± 1,26	12,88 ± 1,14
	S-(+)-Ketamin	12,94 ± 1,25	12,68 ± 1,19	12,79 ± 1,24	12,88 ± 1,1
	Qazebo	12,98 ± 0,76	12,75 ± 1,14	13,48 ± 1,28	13,31 ± 1,19
Hkt (%)	Razemat	39,75 ± 2,92	38,25 ± 3,15	38,38 ± 3,7	38,75 ± 3,4
	S-(+)-Ketamin	38,92 ± 3,68	38,08 ± 3,98	38,5 ± 3,68	38,67 ± 3,14
	Qazebo	38,7 ± 2,38	38,3 ± 3,44	40,3 ± 3,74	39,9 ± 3,48
QS/QT (%)	Razemat	25,16 ± 11,69	26,38 ± 17,26	22,39 ± 7,86	20,69 ± 6,56
	S-(+)-Ketamin	20,85 ± 7,46	20,08 ± 9,1	18,31 ± 7,97	17,24 ± 7,84
	Qazebo	9,94 ± 5,8	28,76 ± 7,38	9,47 ± 7,2	9,05 ± 6,34

**Tabelle 4:**                      **Meßwerte Studie III**

		vor Applikation					nach 1 Minute	nach 2 Minuten	nach 3 Minuten	nach 5 Minuten	nach 10 Minuten	nach 15 Minuten
MAP (mmHg)	Razemat	82,4 ± 18,82	71,2 ± 14,48	75,6 ± 19,31	74,5 ± 18,21	74,4 ± 20,73	75,1 ± 9,22	75,8 ± 23,4				
	S-(+)-Ketamin	81,18 ± 9,98	77,36 ± 7,7	75,46 ± 8,62	75,09 ± 9,19	71,64 ± 9,73	71,18 ± 9,74	73,46 ± 12,47				
	Razemat / 2	75,7 ± 17,96	76 ± 19,37	80 ± 19,15	80,8 ± 9,05	82,1 ± 20,67	82,3 ± 18,92	81,9 ± 17,22				
	Plazebo	81,6 ± 14,54	82,8 ± 15,44	85,6 ± 13,59	86,6 ± 13,7	88,2 ± 15,38	88,6 ± 14,9	90,8 ± 11,86				
CVP (mmHg)	Razemat	7,2 ± 2,78	7,1 ± 2,85	6,8 ± 2,7	7,1 ± 2,85	7,5 ± 2,95	7,3 ± 2,16	6,9 ± 2,08				
	S-(+)-Ketamin	5,73 ± 2,57	6,09 ± 2,7	5,64 ± 2,66	5,36 ± 2,25	5,64 ± 2,2	5,27 ± 2,24	5 ± 2,1				
	Razemat / 2	6,8 ± 2,9	7,2 ± 3,05	7,5 ± 2,8	7,7 ± 2,45	7,8 ± 2,74	8 ± 3,23	7,5 ± 3,47				
	Plazebo	6,2 ± 1,69	5,8 ± 2,15	5,55 ± 2,08	5,62 ± 2,44	5,8 ± 2,78	5,2 ± 2,74	5,1 ± 1,97				
relatives Oxygenator- Volumen (ml)	Razemat	0 ± 0	55 ± 36,89	110 ± 84,33	185 ± 70,81	295 ± 134,27	480 ± 115,95	660 ± 188,56				
	S-(+)-Ketamin	0 ± 0	59,09 ± 80,05	127,27 ± 87,65	177,27 ± 125,23	250 ± 176,07	422,73 ± 396,46	531,82 ± 423,25				
	Razemat / 2	0 ± 0	145 ± 127,9	180 ± 135,8	215 ± 141,52	305 ± 157,14	445 ± 177,09	520 ± 254,08				
	Plazebo	0 ± 0	45 ± 64,33	55 ± 88,17	105 ± 95,6	160 ± 128,02	320 ± 250,78	480 ± 340,9				

### **Danksagung:**

Für Ihren Anteil am Zustandekommen dieser Arbeit bedanke ich mich bei folgenden Personen

- Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. G. Hempelmann für die Überlassung des Promotionsthemas und die Möglichkeit der Durchführung der Dissertationsarbeit in seiner Abteilung.
- Herrn P.D. Dr. med. B. Zickmann für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung und der Interpretation der Ergebnisse.
- Frau Althoff und Frau Weber danke ich für die qualifizierte Betreuung und Durchführung der Labormessungen.



## **8. Lebenslauf**

### **Persönliche Daten:**

Name:	Stephan Quis
Geburtsdatum/ -ort:	04.03.65      Sulzbach/Murr
Anschrift:	Herdweg 95 64285 Darmstadt
Familienstand:	verheiratet
Nationalität:	deutsch

### **Schulbildung:**

1971 - 1975	Grundschule Darmstadt Kranichstein
1975 - 1984	Eleonorenschule in Darmstadt, Gymnasium

### **Wehrdienst:**

1984 - 1985	Grundwehrdienst beim Flugabwehrraketen-Bataillon 23 in 61137 Schöneck
-------------	---

### **Hochschulbildung:**

1985 - 1986	Bauingenieurwesen, TH. Darmstadt
1986 - 1993	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen
1988	Ärztliche Vorprüfung
1989	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1992	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1993	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### **Praktisches Jahr:**

1992 - 1993	Kreiskrankenhaus Wetzlar (Lehrkrankenhaus der Universität Gießen): Chirurgie, Prof. Dr. med. G. Brobmann Innere Medizin, Prof. Dr. med. D. Heinrich Orthopädie, J.L.U. Gießen, Prof. Dr. med. Stürz
-------------	---

### **Berufliche Tätigkeit:**

3.05.1993 - 2.11.1994	Arzt im Praktikum und
3.11.1994 - 14.06.1998	Assistenzarzt in der Chirurgischen- und Unfallchirurgischen Klinik des Kreiskrankenhaus Groß-Umstadt, Chefarzt Dr. med. H.P. Bayer und Chefarzt Dr. med. E. Schneider
seit 15.06.1998	Assistenzarzt in der Allgemeinchirurgischen Klinik des Theresienkrankenhauses Mannheim, Chefarzt Dr. med. G. Schwall